

2 Pharmakodynamische Interaktionen

2.1 Blutungen – eine stark unterschätzte Gefahr	9
2.1.1 Wie können Schmerzen bei Patienten mit Antikoagulation bzw. Thrombozytenaggregationshemmung behandelt werden?.....	13
2.1.2 Wie können Depressionen bei Patienten mit Antikoagulation bzw. Thrombozytenaggregationshemmung behandelt werden?.....	14
2.1.3 Spezialfall Marcumar® – hohes Interaktionspotenzial, aber alles unter Kontrolle?	15
2.1.4 Wie sieht es mit den neuen direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) aus?	17
2.2 Blutzucker: zu viel ist schlecht, zu wenig erst recht!	18
2.3 Arrhythmien/Torsades de pointes (TdP) – „stille“ Interaktion mit hoher Dunkelziffer	22
2.4 Kaliumhaushalt: ein Balanceakt zwischen Hypo- und Hyperkaliämie	25
2.5 Serotoninsyndrom – selten aber gefährlich	28
2.6 Spezielle Interaktionsrisiken im Alter	31
2.6.1 Anticholinergika – tödliche Gefahr durch Delir!.....	32
2.6.2 Sturzgefahr	37

2.1 Blutungen – eine stark unterschätzte Gefahr

Die Zahl der Patienten, die aufgrund von nicht valvulärem Vorhofflimmern zur Schlaganfallprophylaxe antikoaguliert werden oder auch aus anderen Gründen, z. B. auch wegen Immobilität nach Operationen, ist nicht gering. Auch Thrombozytenaggregationshemmer zur Sekundärprophylaxe von Herzinfarkt oder nach Stentimplantationen werden häufig eingesetzt. Oft besteht schon eine Medikation und Interaktionen sind vorprogrammiert.

Zur Erinnerung sind alle Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulanzen in [Tab. 2.1](#) und [Tab. 2.2](#) noch einmal zusammengefasst, dass sie auch jederzeit als solche erkannt werden. Es sind ja ganz schön viele!

Für die Wahrscheinlichkeit, dass Interaktionen auftreten, spielt auch die Häufigkeit der Verordnung eine große Rolle: Laut Arzneiverordnungsreport 2016 ist bei den oralen Antikoagulanzen **Phenprocoumon** (Marcumar®) immer noch der Bestseller, gefolgt von **Rivaroxaban** (Xarelto®), das etwa halb so oft verordnet wurde. Der verordnungsstärkste Thrombozytenaggregationshemmer ist mit großem Abstand **Acetylsalicylsäure** (ASS), gefolgt



□ **Tab. 2.1** Thrombozytenaggregationshemmer

Oral anwendbar	Nur parenteral (i. v.) anwendbar
Hemmstoffe der Cyclooxygenase-1: ■ Acetylsalicylsäure (ASS)	Glykoprotein(GP)-IIb/IIIa-Rezeptor-antagonisten: ■ Abciximab, Eptifibatid, Tirofiban
ADP-Rezeptorantagonisten: ■ Clopidogrel, Prasugrel, Ticlopidin, Ticagrelor	
Thrombozyten-Phosphodiesterase-Hemmer: ■ Cilostazol, Dipyridamol	

von **Clopidogrel**. **Enoxaparin** (Clexane®) ist das verordnungstärkste niedermolekulare Heparin.

Es liegt auf der Hand, dass das Blutungsrisiko zunimmt, wenn man gleichzeitig an verschiedenen Stellen der Blutgerinnung eingreift, z. B. durch die gleichzeitige Gabe von Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmern. Das ist einleuchtend!

Das Gleiche gilt, wenn zwei Thrombozytenaggregationshemmer kombiniert werden, wie es z. B. im Rahmen der **dualen Plättchenhemmung** (z. B. mit ASS plus Clopidogrel) nach elektiver Stentimplantation der Fall ist. Dabei sollte insbesondere bei Patienten mit erhöhtem Ulkusrisiko ein PPI (z. B. **Pantoprazol**) als Magenschutz eingesetzt werden.

□ **Tab. 2.2** Antikoagulanzen

Parenterale Antikoagulanzen	
Antithrombin-vermittelte Thrombin- und Faktor-Xa-Inhibitoren	Direkte Thrombininhibitoren
■ Unfraktionierte Heparine (UFH): Standard-Heparin	■ Desirudin, Bivalirudin (Hirudine)
■ Niedermolekulare Heparine (NMH): Certoparin, Dalteparin, Enoxaparin, Nadroparin, Reviparin, Tinzaparin	■ Argatroban
■ Danaparoid	■ Pentosanpolysulfat ¹
■ Fondaparinux (nur Faktor-Xa-Hemmung)	
Orale Antikoagulanzen	
Direkte Thrombin- oder Faktor-Xa-Inhibitoren (DOAK)	Vitamin-K-Antagonisten (Hemmung der Bildung von Gerinnungsfaktoren)
■ Dabigatranetexilat (Thrombininhibition)	■ Phenprocoumon, Warfarin (Cumarine)
■ Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban (Faktor-Xa-Inhibition)	

¹ Zusätzlich auch Faktor-Xa- und Thrombozytenaggregationshemmung

■ **Tab. 2.3** Antidepressiva, die die Serotonin-Wiederaufnahme und damit die Thrombozytenaggregation als Nebenwirkung hemmen (Arzneistoffe alphabetisch)

Tricyclische Antidepressiva
Amitriptylin, Clomipramin, Doxepin, Imipramin, Nortriptylin
Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI)
Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin, Vortioxetin
Serotonin- und Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (SNRI)
Duloxetin, Milnacipran, Venlafaxin
Sonstige
Johanniskrautextrakt, Trazodon ¹

¹ Nur geringe Serotonin-Wiederaufnahmehemmung

Das **Ulkusrisiko** ist erhöht bei:

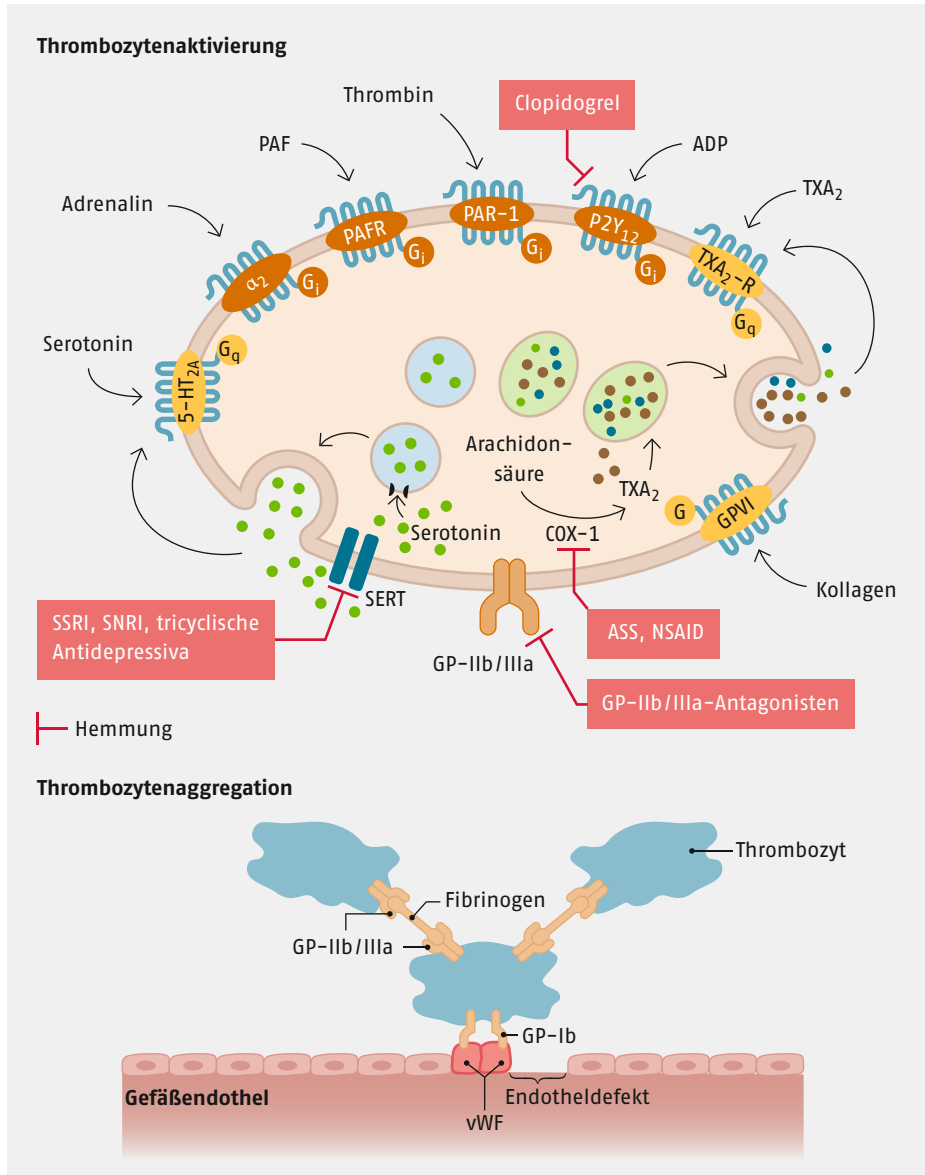
- Patienten mit Ulkus oder Magenbluten in der Anamnese,
- gleichzeitiger Behandlung mit Antikoagulanzen, NSAID oder Glucocorticoiden,
- höherem Lebensalter (> 65 Jahre), gastroösophagealer Refluxkrankheit, Helicobacter-pylori-Infektion oder chronischem Alkoholabusus.

Wichtig ist allerdings, Thrombozytenaggregationshemmer auch als solche zu erkennen. Nicht nur ASS, Clopidogrel & Co, die die Thrombozytenaggregation „hauptamtlich“ hemmen und deshalb auch eingesetzt werden, sondern auch NSAID (z. B. Ibuprofen) und die zur Arzneistoffgruppe der **Antidepressiva** gehörenden Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (■ Tab. 2.3) – beide sind Topseller – zählen zu dieser Rubrik und erhöhen das Blutungsrisiko als Nebenwirkung, wie in ● Abb. 2.1 dargestellt ist.

■ **INTERAKTIONSPÄRCHEN** Nr. 3 und 4 siehe ►Kap. 4.1.1!

Außerdem wird für **Ginkgo**-Präparate eine Erhöhung der Blutungsneigung und eine Verstärkung der blutgerinnungshemmenden Wirkung von Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmern nicht ausgeschlossen (wird in der Literatur aber kontrovers diskutiert!).





• **Abb. 2.1** Mechanismen der Thrombozytenaktivierung, ihre Hemmung durch Arzneistoffe und Thrombozytenaggregation. GP-IIb/IIIa-Rezeptoren ändern nach Aktivierung z. B. durch Thrombin, ADP, PAF oder auch Serotonin ihre Konformation, sodass sie ihren Liganden Fibrinogen binden können. Fibrinogen bildet dann zwischen mehreren Thrombozyten Brücken aus und führt so zur Thrombozytenaggregation. ADP Adenosindiphosphat, COX-1 Cyclooxygenase-1, GP Glykoprotein, PAF Plättchen-aktivierender Faktor, P2Y₁₂ Purinrezeptor, SERT Serotonintransporter, TXA₂ Thromboxan A₂, vWF von-Willebrand-Faktor. Nach Mutschler et al. 2013

2.1.1 Wie können Schmerzen bei Patienten mit Antikoagulation bzw. Thrombozytenaggregationshemmung behandelt werden?

NSAID (z. B. Naproxen, Ibuprofen, Diclofenac) hemmen wie ASS – wenn auch schwächer und reversibel – die COX-1 und dadurch die Thrombozytenaggregation und zwar unterschiedlich stark: Naproxen > Ibuprofen > Diclofenac. Auch das Blutungsrisiko – vor allem das Risiko gastrointestinaler Blutungen – ist für die verschiedenen NSAID in Kombination mit Antikoagulanzen unterschiedlich stark erhöht.

Selektive COX-2-Hemmer, sog. **Coxibe** (z. B. Etoricoxib, Celecoxib), hemmen die COX-1 quasi nicht und sind deshalb normalerweise mit einem niedrigeren Risiko für gastrointestinale Blutungen assoziiert. Für Celecoxib wurde aber berichtet, dass das Blutungsrisiko einschließlich gastrointestinaler Blutungen in Kombination mit Vitamin-K-Antagonisten erstaunlicherweise ähnlich hoch ist wie bei nichtselektiven NSAID. Das Gleiche gilt für die Kombination mit ASS: In Langzeitstudien konnte kein signifikanter Unterschied in der gastrointestinalen Verträglichkeit zwischen selektiven COX-2-Hemmern und nichtselektiven NSAID festgestellt werden. Somit muss man davon ausgehen, dass der Vorteil der besseren gastrointestinalen Sicherheit seitens der Coxibe im Vergleich zu den nichtselektiven NSAID bei Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmung konterkariert wird.

Falls eine NSAID-Therapie für unbedingt erforderlich gehalten wird, ist die kurzzeitige Anwendung von z. B. Diclofenac, Ibuprofen oder selektiven COX-2-Hemmern (Celecoxib, Etoricoxib) in niedriger Dosierung zusammen mit einem **PPI** als Magenschutz möglich, wenn das Blutungsrisiko des Patienten als niedrig eingeschätzt wird. Selbstverständlich muss der Patient auf Anzeichen für ein ggf. erhöhtes Blutungsrisiko (z. B. blaue Flecken, Nasenbluten, Teerstuhl) aufmerksam gemacht werden!

Bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko (■ Tab. 2.4) sollte besser auf die gleichzeitige Anwendung von NSAID (selektive und nichtselektive COX-Hemmer) während einer Behandlung mit Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern verzichtet werden, absolut kontraindiziert ist sie in den Fachinfos allerdings nicht. Das Blutungsrisiko ist hoch, wenn gemäß HAS-BLED-Score fünf Faktoren (■ Tab. 2.4) oder mehr zutreffen, es ist relativ niedrig, wenn nicht mehr als drei Faktoren erfüllt sind.

Geeignete Schmerzmittel für Patienten mit Antikoagulation bzw. Thrombozytenaggregationshemmung

- Paracetamol (cave Lebertoxizität!),
- Metamizol (cave Agranulozytose!),
- Flupirtin (cave Lebertoxizität!),
- Tilidin/Naloxon,
- BtM-pflichtige Opioide (z. B. Tapentadol).

Die genannten Schmerzmittel sind in der Regel nicht mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden. Bei **marcumarisierten** Patienten ist jedoch auch bei Paracetamol und Flupirtin Vorsicht geboten: **Paracetamol** erhöht in höherer Dosis und nach längerer Einnahme (z. B. 2–4 g/Tag, nach 1–2 Wochen) die INR! **Flupirtin** kann laut Fachinfo durch Verdrängung von Cumarinen aus der Plasmaproteinbindung zu höheren Phenprocoumon-Blutspiegeln führen. In beiden Fällen ist eine (engmaschige) Kontrolle der INR-Werte nötig!

▣ **Tab. 2.4** Abschätzung des Blutungsrisikos: Für jedes zutreffende Aufzählungszeichen wird ein Punkt verrechnet (maximal neun Punkte). Nach HAS-BLED-Score, Pisters 2010

Das Blutungsrisiko erhöhende Faktoren
■ Arterielle Hypertonie (unkontrollierter Bluthochdruck; z. B. systolischer Blutdruck > 160 mmHg)
■ Abnormale Leberfunktion (chronische Lebererkrankung, z. B. Leberzirrhose oder Leberenzym-erhöhung GOT/GPT/AP > dreifach oder Bilirubinerhöhung > zweifach),
■ abnormale Nierenfunktion (z. B. chronisch intermittierende Dialyse oder Zustand nach Nieren-transplantation oder Serumkreatinin $\geq 1,8$ mg/dl)
■ Schlaganfall (in der Anamnese)
■ Blutungen (Blutungen in der Anamnese oder Blutungsprädisposition, z. B. hämorrhagische Diathese oder Anämie)
■ Labile INR (falls Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten, hohe INR-Werte oder nur geringe Zeitdauer im therapeutischen Zielkorridor)
■ Alter > 65 Jahre, Gebrechlichkeit
■ Medikamente (z. B. ASS, NSAID),
■ Alkoholabusus

Tramadol steigert bei gleichzeitiger Gabe mit Marcumar® das Risiko einer Gastrointestinalblutung um den Faktor 3 (wahrscheinlich durch Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme), daher kann es bei Patienten mit Antikoagulation bzw. Thrombozytenaggregationshemmung nicht ohne Weiteres empfohlen werden.

2.1.2 Wie können Depressionen bei Patienten mit Antikoagulation bzw. Thrombozytenaggregationshemmung behandelt werden?

Serotonin spielt eine wichtige Rolle bei der Thrombozytenaktivierung (◉ Abb. 2.1). Kann es nicht in die Thrombozyten aufgenommen werden, verarmen die Thrombozyten an Serotonin – sie können selbst kein Serotonin synthetisieren – und die Thrombozytenaggregation wird gehemmt. Über diesen Mechanismus können viele Antidepressiva (▣ Tab. 2.3) die Blutungsgefahr bei gleichzeitiger Gabe von Antikoagulanzen oder auch Thrombozytenaggregationshemmern erhöhen und sind daher für Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko nicht geeignet.

Geeignete Antidepressiva für Patienten mit Antikoagulation bzw. Thrombozytenaggregationshemmung

- Agomelatin (keine Tagesmüdigkeit, schnelleres Einschlafen; cave Lebertoxizität!),
- Bupropion (nicht sedierend, cave Krampfanfälle, außerdem starker CYP2D6-Inhibitor!),
- Maprotilin (sedierend, schlechtere Verträglichkeit als SSRI, SNRI),
- Mirtazapin (sedierend, gute Alternative zu SSRI, SNRI, cave Agranulozytose),
- Opipramol (sedierend, „stimmungsaufhellendes Anxiolytikum“),
- Reboxetin (nicht sedierend, Wirksamkeit umstritten, nicht GKV-verordnungsfähig).

Die aufgezählten Antidepressiva hemmen die Serotonin-Wiederaufnahme nicht und können demnach bei antikoagulierten Patienten oder Patienten mit Thrombozytenaggregationshemmung eingesetzt werden (falls keine sonstigen Anwendungsbeschränkungen vorliegen). Auch die MAO-Hemmer Moclobemid und Tranylcypromin hemmen die Serotonintransporter nicht, sind aber wegen ihres Neben- und Wechselwirkungsspektrums keine Alternativen.

2.1.3 Spezialfall Marcumar® – hohes Interaktionspotenzial, aber alles unter Kontrolle?

Phenprocoumon (Marcumar®) ist ein Vitamin-K-Antagonist und das Cumarin-Derivat, das in Deutschland am häufigsten eingesetzt wird. Es war quasi jahrzehntelang das einzige oral applizierbare Antikoagulans zur Schlaganfallprophylaxe bei nicht valvulärem Vorhofflimmern oder bei Thrombose. Seit ein paar Jahren hat Marcumar® nun ernstzunehmende Konkurrenz seitens der neuen direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) mit einem Vitamin-K-unabhängigen Wirkungsmechanismus bekommen.

Die Dosis von Phenprocoumon wird für jeden Patienten individuell nach der INR titriert. Seine antikoagulierende Wirkung ist dabei sehr träge und somit relativ schlecht steuerbar. Das liegt einmal am Wirkungsmechanismus, zum anderen an der langen Halbwertszeit von Phenprocoumon (ca. 6,5 Tage!). Durch den Vitamin-K-Antagonismus wird die Synthese der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren unterdrückt, d. h. aber, dass die Wirkung erst spürbar wird, wenn die bereits vorhandenen Gerinnungsfaktoren zumindest teilweise abgebaut sind. Das ist normalerweise nach 1–2 Tagen der Fall, die volle Wirksamkeit ist erst nach etwa 4–6 Tagen erreicht. Durch die lange Halbwertszeit (► Kap. 3.1.2) von Phenprocoumon dauert es ca. vier Wochen bis ein Fließgleichgewicht mit einigermaßen stabilen INR-Werten erreicht wird, angestrebt werden meist Werte von 2–3. Hat sich dieses Fließgleichgewicht eingestellt, hat die Behandlung mit Phenprocoumon allerdings den Vorteil, dass die antikoagulierende Wirkung im Großen und Ganzen auch erhalten bleibt, selbst wenn der Patient einmal die Einnahme einer Dosis vergessen hat. Nach Beendigung der Therapie hält die antikoagulierende Wirkung noch sehr lange an, es dauert 7–10 Tage und länger bis sich die Gerinnungswerte normalisiert haben. Erst nach über 30 Tagen ist Phenprocoumon völlig aus dem Körper ausgeschieden.

Problematisch ist jede Änderung der übrigen Medikation auf dem Medikationsplan, denn Phenprocoumon bietet eine große Angriffsfläche für Interaktionen, wie aus ■ Tab. 2.5 hervorgeht. Phenprocoumon wird über CYP2C9 und CYP3A4 metabolisiert. Wird es gleichzeitig mit Inhibitoren dieser Enzyme, z. B. Amiodaron oder Azol-Antimykotika gegeben, nehmen die Phenprocoumon-Plasmaspiegel zu. Folglich muss die Phenprocoumon-Dosis reduziert werden. Ähnlich wie zu Therapiebeginn dauert es dann allerdings wieder einige Zeit (ca. 5 HWZ), bis stabile INR-Werte im Zielbereich erreicht werden und es sind während dieser Zeit engmaschige INR-Kontrollen erforderlich. Da sich diese Dosistatration im Hinblick auf den Zielparameter INR etwas mühsam gestaltet, ist man bestrebt, interagierende Substanzen möglichst zu vermeiden.

Zu beachten ist auch, dass **Vitamin-K-reiche Nahrungsmittel** (z. B. Grünkohl, Rosenkohl, Brokkoli) die Wirkung von Phenprocoumon



abschwächen können, sodass prinzipiell eine möglichst gleichbleibende, ausgewogene Ernährung anzustreben ist.

Die pharmakodynamischen Interaktionen, die zu einem erhöhten Blutungsrisiko (z. B. bei gleichzeitiger Gabe mit NSAID oder SSRI) führen, sind für alle Arzneistoffe, die die Hämostase beeinflussen, einigermäßen gleich. Eine extrem wichtige Interaktion kommt aber für Phenprocoumon dazu, und zwar die mögliche (!) Wirkungsverstärkung durch **Antibiotika**. Prinzipiell können alle Antibiotika mit Phenprocoumon interagieren und insbesondere nach oraler Gabe die INR-Werte erhöhen. Ursache ist wahrscheinlich die durch die Antibiotika veränderte Bakterienflora im Darm (Mikrobiom), die dazu führt, dass weniger Vitamin K, besonders Vitamin K₂, das unter Beteiligung von Darmbakterien gebildet wird, resorbiert werden kann. Bestimmte Cephalosporine hemmen außerdem das Vitamin-K-Recycling ähnlich wie Cumarine. Bei gleichzeitiger Antibiotikagabe wer-

■ **Tab. 2.5** Verstärkung oder Abschwächung der Wirkung von Phenprocoumon (Marcumar®) durch Zweitpharmaka (Auswahl)

Pharmakodynamische Interaktionen ¹	Pharmakokinetische Interaktionen
Verstärkung	
■ Antikoagulanzen, z. B. Heparine, DOAK (z. B. Rivaroxaban)	■ CYP2C9-Inhibitoren (z. B. Amiodaron, Fluconazol, Fluvastatin ⁶ , Metronidazol ⁶ , Phenylbutazon ⁶)
■ Thrombozytenaggregationshemmer, z. B. Clopidogrel, ASS, NSAID (z. B. Naproxen)	■ CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Azol-Antimykotika, Makrolid-Antibiotika, Grapefruit/-saft)
■ SSRI ² (z. B. Escitalopram), SNRI (z. B. Venlafaxin), tricyclische Antidepressiva (z. B. Clomipramin), Tramadol	■ Fibrate, Phenylbutazon (u. a. Verdrängung der Cumarine aus der Plasmaproteinbindung)
■ Antibiotika ³	
■ Levothyroxin ⁴	
■ Gojibeeren (Mechanismus unklar) ⁵	
Abschwächung	
■ Vitamin-K-reiche Nahrungsmittel (z. B. Grünkohl, Rosenkohl, Brokkoli, Spinat, Sauerkraut)	■ CYP-Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Johanniskrautextrakt, Phenobarbital, Phenytoin, Glucocorticoide ⁶)
	■ Colestyramin (Hemmung der Resorption)

¹ Schwerwiegende Blutungen werden hauptsächlich durch pharmakodynamische Interaktionen hervorgerufen.

² SSRI, SNRI, tricyclische Antidepressiva und auch Tramadol hemmen die Aufnahme von Serotonin in Thrombozyten und damit die Thrombozytenfunktion.

³ Evtl. reduzierte Vitamin-K-Resorption und reduzierte Bildung von Vitamin K₂ durch Darmbakterien; bestimmte Cephalosporine hemmen außerdem das Vitamin-K-Recycling ähnlich wie Cumarine.

⁴ Gesteigerte Metabolisierung der Gerinnungsfaktoren.

⁵ Auf Gojibeeren – „Superfood“ aus China, angeblich mit allen lebenswichtigen Nähr- und Vitalstoffen – sollte wegen eines beobachteten erhöhten Blutungsrisikos mit Vitamin-K-Antagonisten verzichtet werden (Mechanismus unklar, ggf. CYP2C9-Hemmung).

⁶ Schwache bis mäßige Inhibitoren bzw. Induktoren

den teilweise INR-Werte von über 6 gemessen, daher ist eine **engmaschige INR-Kontrolle** und ggf. eine Dosisanpassung bzw. Aussetzen von Marcumar[®] erforderlich! Prinzipiell kann die antikoagulierende Wirkung von Phenprocoumon in einem solchen Fall durch Vitamin K₁ (Phytomenadion, Konaktion[®] MM) antagonisiert werden, aber der Effekt setzt wieder mit einer Latenz ein, da es etwa 6–12 Stunden dauert, bis eine ausreichende Menge an Gerinnungsfaktoren gebildet ist.

Grundsätzlich sollte immer eine engmaschige Kontrolle der INR zu Beginn und nach Absetzen einer Behandlung mit anderen Arzneistoffen erfolgen.

Der große Nachteil von Phenprocoumon besteht also darin, dass die INR bei jedem Medikamentenwechsel engmaschig kontrolliert werden **muss**. Der große Vorteil beruht darauf, dass die antikoagulierende Wirkung anhand der INR gemessen werden **kann**, sodass mögliche Medikationsfehler, Interaktionen oder auch eine mangelnde Patientencompliance sichtbar werden.

■ **INTERAKTIONSPÄRCHEN** Nr. 5 siehe ►Kap. 4.1.1!

2.1.4 **Wie sieht es mit den neuen direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) aus?**

Ist das Interaktionspotenzial der DOAK niedriger, ihre Handhabbarkeit einfacher im Vergleich zu Marcumar[®]?

Die Handhabbarkeit ist auf jeden Fall einfacher. Es sind keine regelmäßigen Blutgerinnungskontrollen nötig, aber bislang auch nicht routinemäßig möglich. Die Wirkung setzt quasi sofort mit dem Erreichen wirksamer Plasmaspiegel ein und die Blutgerinnung hat sich innerhalb von 24–48 Stunden nach Absetzen der DOAK wieder normalisiert. Vergisst der Patient allerdings die Einnahme einer Dosis, insbesondere bei nur einmal täglicher Applikation (z. B. von Rivaroxaban), ist er an diesem Tag nicht antikoaguliert und somit nicht vor einem Schlaganfall oder einer Thrombose geschützt.

Das pharmakokinetische Interaktionsrisiko ist überschaubar. Dabigatran wird nicht über CYP-Enzyme metabolisiert, Edoxaban nur zu einem geringen Anteil. Rivaroxaban und Apixaban werden teilweise über CYP3A4 metabolisiert. Alle DOAK werden mehr oder weniger unverändert renal eliminiert (Dabigatran > Edoxaban > Rivaroxaban ≥ Apixaban). Sie sind keine Inhibitoren oder Induktoren von metabolisierenden Enzymen oder Transportern, aber sie sind alle **P-gp-Substrate** (Transporter, ►Kap. 3.4).

■ **INTERAKTIONSPÄRCHEN** Nr. 37 siehe ►Kap. 4.2.4!

Bei gleichzeitiger Gabe von **P-gp-Induktoren** (z. B. Carbamazepin, Rifampicin) ist Vorsicht geboten, es besteht die Gefahr der Wirkungsabschwächung (z. B. Thrombosegefahr), da dann u. U. keine wirksamen Plasmaspiegel erreicht werden. Die gleichzeitige Anwendung **starker P-gp-Inhibitoren** (z. B. Ciclosporin, Itraconazol, Dronedaron) verdoppelt in etwa die Plasmaspiegel der DOAK und wird deshalb nicht empfohlen (Apixaban, Rivaroxaban) bzw. ist kontraindiziert (Dabigatran) oder erfordert eine Halbierung der DOAK-Dosis (Edoxaban).

Bei **mäßigen P-gp-Inhibitoren** (z. B. Amiodaron, Verapamil) ist Vorsicht geboten, vor allem bei eingeschränkter Nierenfunktion! Bei zeitgleicher Einnahme von Dabigatran und Verapamil ist die Dabigatran-Dosis zu halbieren.

Rivaroxaban und Apixaban (beide CYP3A4- und P-gp-Substrate) sollen darüber hinaus nicht mit HIV-Proteaseinhibitoren, die relativ starke CYP3A4- und P-gp-Inhibitoren sind, kombiniert werden. Auch Clarithromycin und Erythromycin hemmen CYP3A4 und P-gp, allerdings schwächer als die HIV-Proteaseinhibitoren. Sie erhöhen daher die AUC im Gegensatz zu den HIV-Proteaseinhibitoren nicht in klinisch relevantem Ausmaß.

Ist das Interaktionspotenzial der DOAK also niedriger im Vergleich zu Marcumar®? Es gibt im Vergleich zu Marcumar® auf jeden Fall weniger pharmakodynamische Interaktionen, weil die „Vitamin-K-Abhängigkeit“ wegfällt und dadurch Interaktionen mit Antibiotika und Nahrungsmitteln beispielsweise nicht auftreten. Das Interaktionsrisiko der DOAK ist nach derzeitigem Kenntnisstand überschaubar. Ein Anstieg der AUC auf das bis zu Zweifache, wie er bei gleichzeitiger Gabe von DOAK und P-gp-Inhibitoren auftritt, wird bei vielen anderen Arzneistoffgruppen als leichter Anstieg eingestuft, der sich mehr oder weniger im Bereich der interindividuellen Variabilität bewegt, und er wird meist als klinisch nicht relevant erachtet. Allerdings nicht bei Antikoagulanzen, da ein erhöhtes Blutungsrisiko eine ernstzunehmende Gefahr darstellt!

Ein Risiko besteht möglicherweise darin, dass die Liste der potenziellen P-gp-Inhibitoren lang ist (▣ Tab. 3.4 in ► Kap. 3.4) und man letztendlich nicht weiß, wie stark ein bislang noch nicht gleichzeitig applizierter P-gp-Inhibitor die AUC eines DOAK beeinflusst, sodass spezifische Tests zur Bestimmung der blutgerinnungshemmenden Wirkung (z. B. quantitativer Anti-Faktor-Xa-Test) für die routinemäßige Anwendung schon von großem Nutzen wären. Durch die Möglichkeit der INR-Bestimmung ist Marcumar® diesbezüglich im Vorteil.

2.2 Blutzucker: zu viel ist schlecht, zu wenig erst recht!

Typ-2-Diabetes ist eine Volkskrankheit. Sehr viele Menschen – aktuell fast sieben Millionen in Deutschland – werden daher mit Antidiabetika behandelt, um eine Hyperglykämie mit ihren bekannten Spätfolgen (Retinopathie, Nephropathie, periphere Neuropathie, koronare Herzkrankheit, arterielle Verschlusskrankheit) zu vermeiden. Je nach Therapieregime ergibt sich dadurch ein mehr oder weniger hohes Risiko für **Hypoglykämien**. Eine Hypoglykämie kann ziemlich gefährlich sein, auch eine leichte, nämlich dann, wenn sie z. B. beim Autofahren oder Bedienen von Maschinen auftritt. Ein Problem stellt auch die verminderte Hypoglykämiewahrnehmung infolge rezidivierender Hypoglykämien dar, wenn sich der Körper sozusagen schon an die hypoglykämische Stoffwechsellaage gewöhnt hat.

Eine Hypoglykämie (Blutglucose < 50–60 mg/dl) äußert sich durch vegetative Symptome (Schwitzen, Zittern, Heißhunger, Herzklopfen), neuroglykopenische Symptome (z. B. Logorrhö, Wortfindungsstörungen, Koordinationsstörungen, Krämpfe, Bewusstlosigkeit bis hin zum lebensbedrohlichem Koma) sowie durch allgemeines Unwohlsein.



Ein relativ hohes Hypoglykämierisiko (etwa 1–10%) besteht bereits bei Monotherapie mit Insulin, Sulfonylharnstoffen und Gliniden (■ Tab. 2.6) und zwar besonders bei älteren (> 75 Jahre) oder niereninsuffizienten Patienten, bei erhöhtem Kalorienverbrauch, längerer Nahrungskarenz, wenn Einnahmefehler passieren oder die Plasmaspiegel aufgrund von pharmakokinetischen Interaktionen erhöht sind (s. u.). Bei allen anderen Antidiabetika ist das Hypoglykämierisiko bei Monotherapie ziemlich gering.



Werden GLP-1-Rezeptoragonisten (z. B. Exenatid), die allein nur ein geringes Hypoglykämierisiko (schwere Hypoglykämien sind selten) haben, mit Sulfonylharnstoffen kombiniert, wird ein erhöhtes Hypoglykämierisiko beobachtet, das noch einmal größer ist als bei Monotherapie mit Sulfonylharnstoffen. Also Vorsicht und ggf. Dosisreduktion des Sulfonylharnstoffs!

Kombinationen von Insulin mit einem weiteren Antidiabetikum (z. B. Metformin) sind notwendig, wenn durch Insulin allein ein HbA_{1c} -Wert von 6,5–7,5% (bzw. bis 8,5% bei alten Patienten) nicht erreicht werden kann. Auch Kombinationen von „Nichtinsulin-Antidiabetika“ untereinander (z. B. Metformin mit Glibenclamid oder einem DPP-4-Inhibitor) werden häufig eingesetzt, wenn beispielsweise eine Insulintherapie vom Patienten abgelehnt wird und mit Monotherapie keine ausreichende Senkung des Blutglucosepiegels möglich ist. Es können fast alle blutzuckersenkenden Arzneistoffe miteinander kombiniert werden, Dreifachkombinationen werden jedoch von den Leitlinien derzeit noch nicht empfohlen, auch wenn sie durchaus sinnvoll sein könnten. Dreifachkombinationen insbesondere mit Metformin und SGLT-2-Inhibitoren als Kombinationspartner werden derzeit klinisch untersucht.

Bei der antihyperglykämischen Kombinationstherapie kann das Hypoglykämierisiko erhöht sein!

Hypoglykämien treten also meistens bei Therapie mit Antidiabetika, die die Insulinsekretion stimulieren (Sulfonylharnstoffe, Glinide) oder mit Insulin selbst auf und sind

■ **Tab. 2.6** Einteilung der Antidiabetika nach Hypoglykämierisiko

Ohne intrinsisches Hypoglykämiepotenzial ¹	Mit intrinsischem Hypoglykämiepotenzial
Metformin	Insuline ²
SGLT-2-Inhibitoren (Gliflozine): Canagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin	Sulfonylharnstoffe: Glibenclamid ³ , Gliclazid, Glimepirid ³ , Gliquidon
DPP-4-Inhibitoren (Gliptine): Saxagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin	Glinide: Nateglinid, Repaglinid
GLP-1-Rezeptoragonisten ² (Inkretinmimetika): Dulaglutid, Exenatid, Liraglutid, Lixisenatid	

¹ Glitazone (Pioglitazon) und Alpha-Glucosidasehemmer (Acarbose, Miglitol) sind nicht aufgeführt, weil sie nur noch selten verordnet werden,

² parenterale Applikation,

³ Hypoglykämie kann bis zu 72 Stunden anhalten wegen langer Halbwertszeit