



Antikoagulanzen und Arzneimittelwechselwirkungen

Was ist wichtig und für die Praxis zu beachten?

Walter E. Haefeli

Abteilung Klinische Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie

Universität Heidelberg

walter.emil.haefeli@med.uni-heidelberg.de



UniversitätsKlinikum Heidelberg



Intrinsic pathway

Extrinsic pathway

VKA

IX
Christmas

X Thrombo-kinase

VII Pro-thrombinogen

IXa

VIIa

Common pathway

Xa

Xabane

ATIII
Antithrombin

Fondaparinux

Heparine

ATIII
Antithrombin

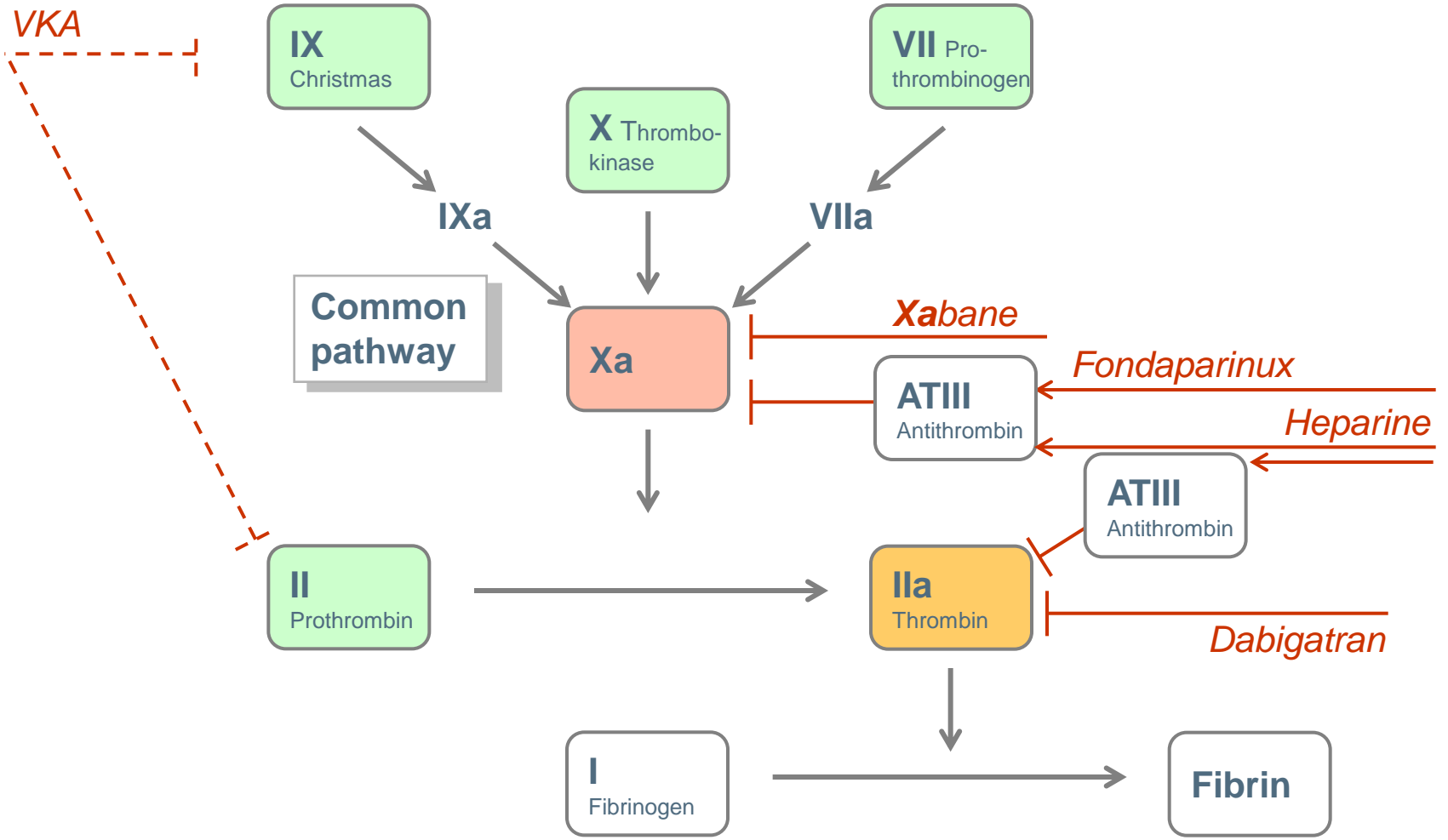
II
Prothrombin

IIa
Thrombin

Dabigatran

I
Fibrinogen

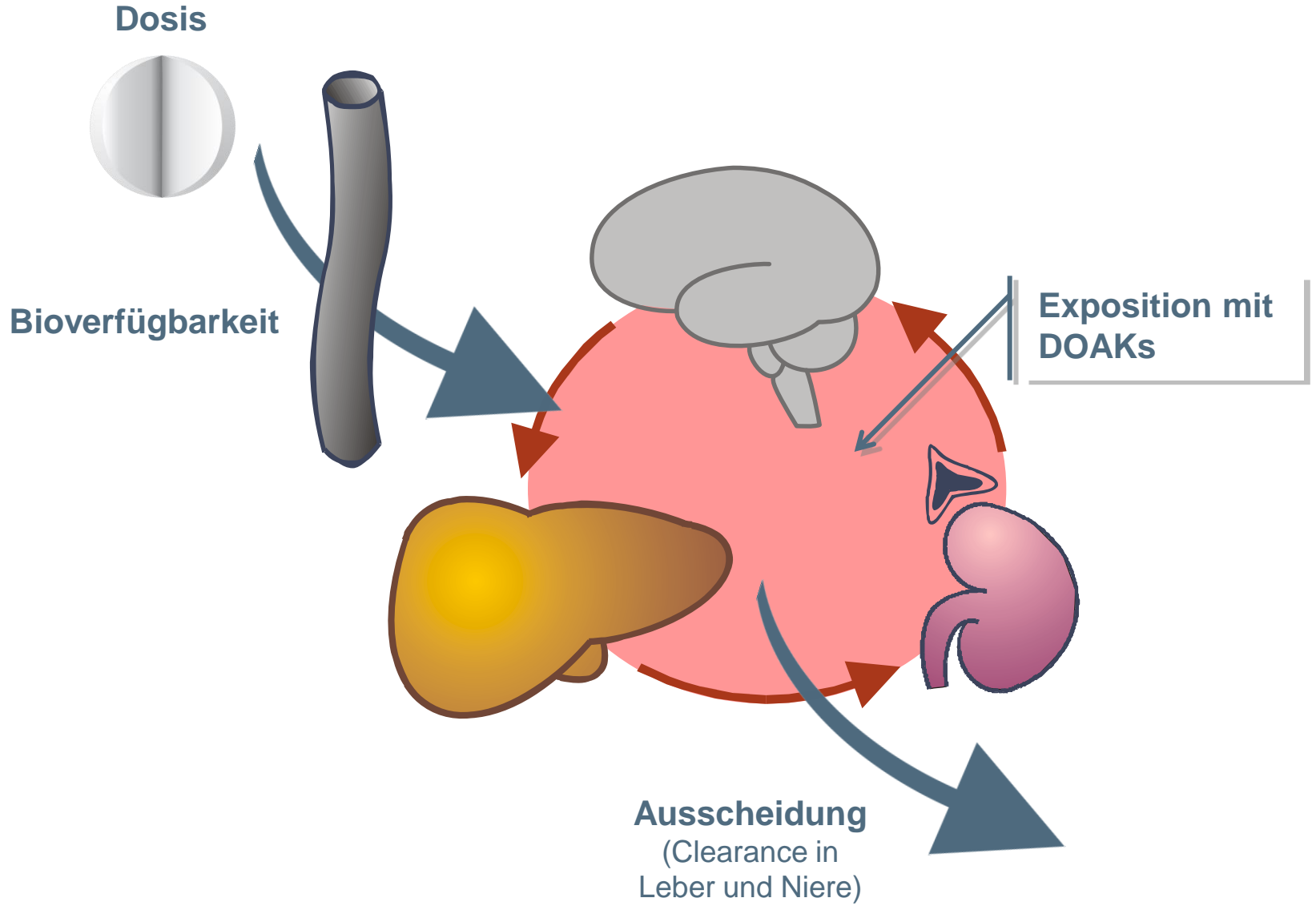
Fibrin





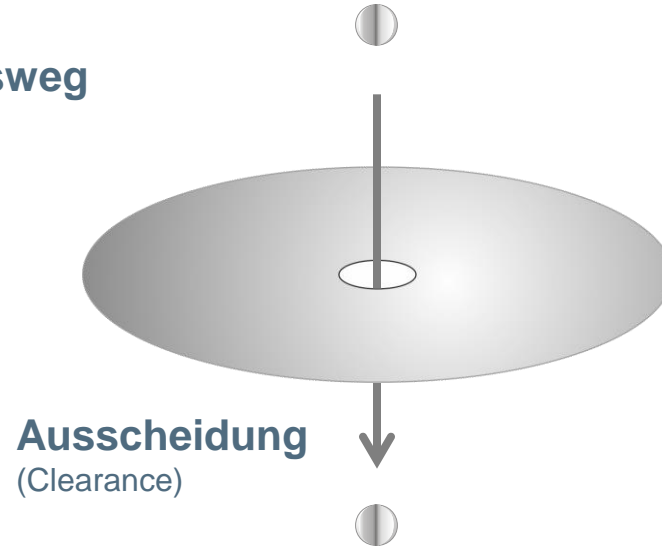
1. DOAK-Effekte sind konzentrationsabhängig und treten rasch ein.

4

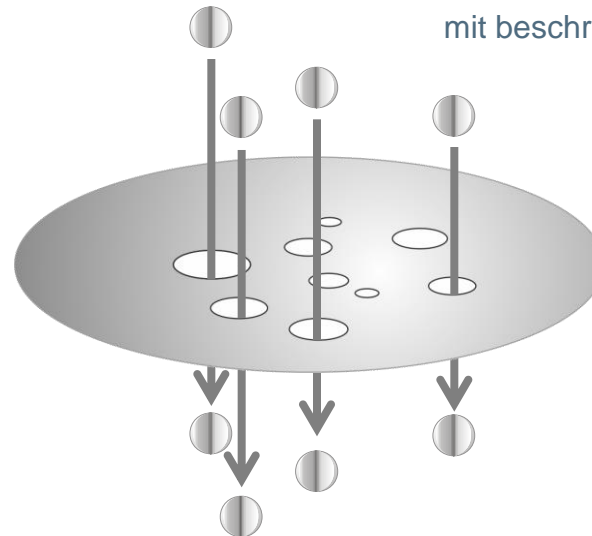


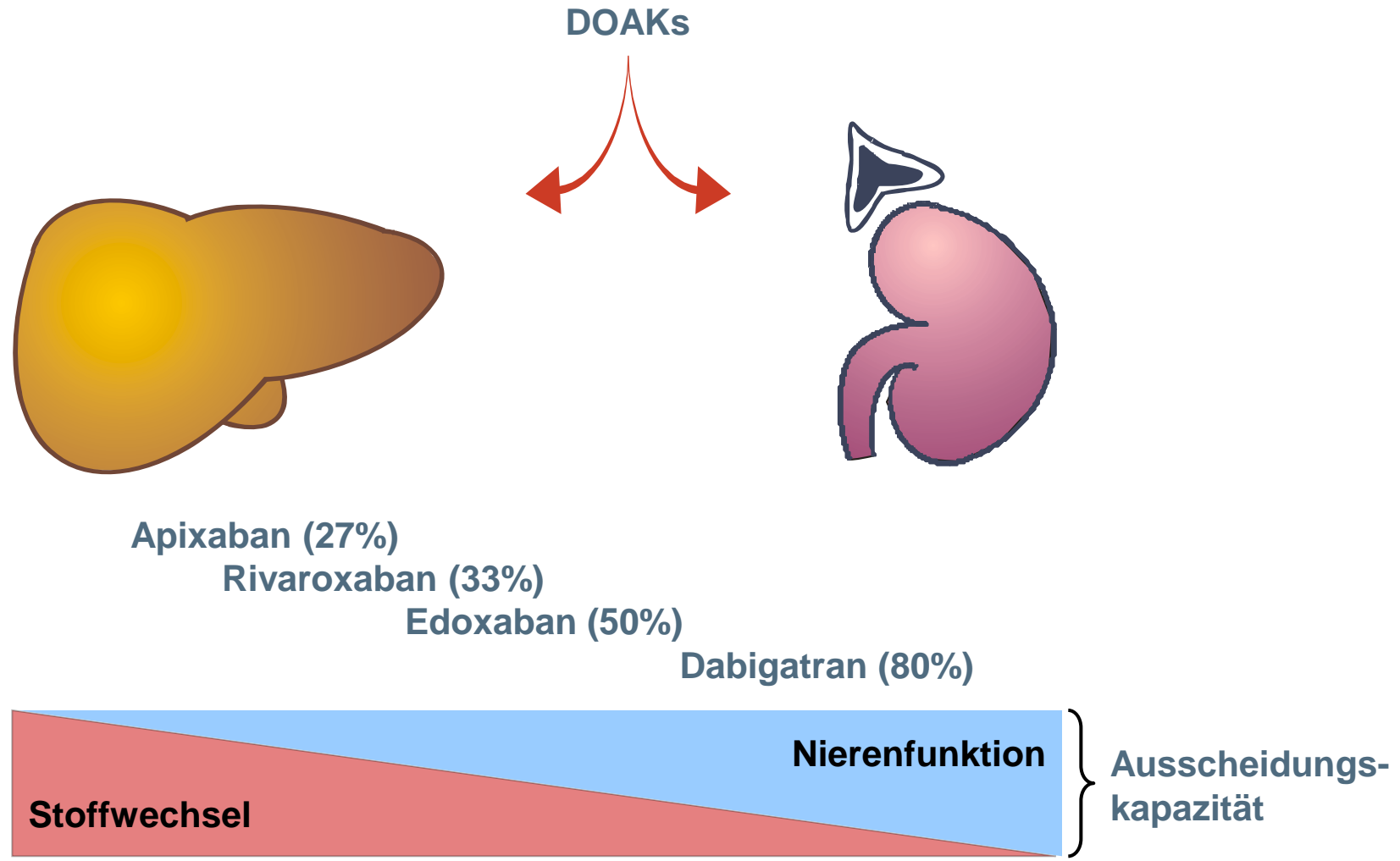


1 Haupteliminationsweg mit beschränkter Kapazität



viele Eliminationswege mit beschränkter Kapazität





DOSING

Hilfsmittel zur Arzneimittel-Anwendung & -Sicherheit

Diese Dienstleistung richtet sich ausschließlich an Fachleute aus dem Gesundheitswesen, wie Ärzte, Apotheker oder Pflegepersonal.

Diese Dienstleistung wird ausschließlich durch die Universität Heidelberg und damit aus Mitteln des Landes Baden-Württemberg finanziert.

Die Webseite www.dosing.de nimmt keine Werbung an.

Dosierung bei Niereninsuffizienz

Prof. Dr. med. Walter E. Haefeli
Abt. Klinische Pharmakologie & Pharmakoepidemiologie
Universitätsklinikum
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg
Deutschland
Tel.: +49 6221 56 8740
Fax: +49 6221 56 4642

Alle Rechte vorbehalten. Copyright © 1998 - 2015 Abt. Klinische Pharmakologie & Pharmakoepidemiologie, Universitätsklinikum Heidelberg. Bitte beachten Sie unseren [Haftungsausschluss \(Disclaimer\)](#).

Letzte Aktualisierung: 01.10.2015



[Klinische Pharmakologie & Pharmakoepidemiologie](#)

[Universitätsklinikum](#)

[D - Heidelberg](#)

[Haftungsausschluss](#)

[Datenschutz](#)

[Impressum](#)



Wir befolgen den HONcode Standard für vertrauenswürdige Gesundheitsinformationen. Kontrollieren Sie dies hier.

Hilfsmittel zur Arzneimittel-Anwendung & -Sicherheit

Wirkstoffliste

Bitte wählen Sie aus der Liste das gewünschte Arzneimittel (Wirkstoff) aus:

A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z

- † [Abacavir](#) • [Abciximab](#) • [Acamprosat](#) • [Acarbose](#) • [Acebutolol](#) • [Aceclofenac](#) • [Acemetacin](#) • [Acenocoumarol](#) • [Acetazolamid](#) • [Acetylcystein](#) • [Acetylsalicylsäure](#) • [Aciclovir](#) • [Acipimox](#) • [Acitretin](#) • [Adalimumab](#) • [Adefovir](#) • [Adenosin](#) • [Aflibercept](#) • [Agomelatin](#) • [Albendazol](#) • [Alemtuzumab](#) • [Alfacalcidol](#) • [Alfentanil](#) • [Alfuzosin](#) • [Aliskiren](#) • [Alizaprid](#) • [Allopurinol](#) • [Alprazolam](#) • [Alteplase](#) • [Amantadin](#) • [Ambrisentan](#) • [Ambroxol](#) • [Amifostin](#) • [Amikacin](#) • [Amilorid](#) • [Aminophyllin](#) • [Aminosalicylsäure](#) • [Amiodaron](#) • [Amisulprid](#) • [Amitriptylin](#) • [Amitriptylinoxid](#) • [Amlodipin](#) • [Amoxicillin](#) • [Amphotericin B](#) • [Amphotericin B, liposomal](#) • [Ampicillin](#) • [Amprenavir](#) • [Amsacrin](#) • [Anagrelid](#) • [Anakinra](#) • [Anidulafungin](#) • [Apixaban](#) • [Apomorphin](#) • [Aprepitant](#) • [Aprotinin](#) • [Argatroban](#) • [Aripiprazol](#) • [Asenapin](#) • [Atazanavir](#) • [Atenolol](#) • [Atomoxetin](#) • [Atorvastatin](#) • [Atracurium](#) • [Atropin](#) • [Azacitidin](#) • [Azapropazon](#) • [Azelaustin](#) • [Azilsartan](#) • [Azithromycin](#) • [Aztreonam](#)
- † [Baclofen](#) • [Bambuterol](#) • [Beclometason](#) • [Belatacept](#) • [Belimumab](#) • [Bemetizid](#) • [Benazepril](#) • [Bencyclan](#) • [Bendamustin](#) • [Bendroflumethiazid](#) • [Benserazid](#) • [Benzbromaron](#) • [Benzylpenicillin](#) • [Beta-Acealdixoxin](#) • [Betamethason](#) • [Bezafibrat](#) • [Biperiden](#) • [Bisoprolol](#) • [Bivalirudin](#) • [Bleomycin](#) • [Bortezomib](#) • [Bosentan](#) • [Brentuximab vedotin](#) • [Brivudin](#) • [Bromazepam](#) • [Bromocriptin](#) • [Brotizolam](#) • [Budesonid](#) • [Bumetanid](#) • [Bunazosin](#) • [Bupivacain](#) • [Buprenorphin](#) • [Bupropion](#) • [Buspiron](#) • [Busulfan](#) • [Butylscopolamin](#)
- † [Cabazitaxel](#) • [Cabergolin](#) • [Calcitonin](#) • [Calcitonin \(human\)](#) • [Calcitonin \(Lachs\)](#) • [Canagliflozin](#) • [Candesartan](#) • [Canrenoat](#) • [Capecitabin](#) • [Captopril](#) • [Carbamazepin](#) • [Carbidopa](#) • [Carbimazol](#) • [Carboplatin](#) • [Carmustin](#) • [Carteolol](#) • [Carvedilol](#) • [Caspofungin](#) • [Cefaclor](#) • [Cefadroxil](#) • [Cefalexin](#) • [Cefamandol](#) • [Cefazolin](#) • [Cefepim](#) • [Cefetamet](#) • [Cefixim](#) • [Cefotaxim](#) • [Cefotiam](#) • [Cefpodoxim](#) • [Cefprozil](#) • [Ceftarolin](#) • [Ceftazidim](#) • [Ceftibuten](#) • [Ceftriaxon](#) • [Cefuroxim](#) • [Celecoxib](#) • [Celiprolol](#) • [Certolizumab pegol](#) • [Certoparin natrium](#) • [Cetirizin](#) • [Cetuximab \(Mauszellen\)](#) • [Chinidin](#) • [Chinin](#) • [Chlorambucil](#) • [Chloramphenicol](#) • [Chloroquin](#) • [Chlorphenamin](#) • [Chlorprothixen](#) • [Chlortalidon](#) • [Chlortetracyclin](#) • [Ciclesonid](#) • [Ciclosporin](#) • [Cidofovir](#) • [Cilastatin](#) • [Cilazapril](#) • [Cilostazol](#) • [Cimetidin](#) • [Cinacalcet](#) • [Cinnarizin](#) • [Ciprofloxacin](#) • [Cisatracurium](#) • [Cisplatin](#) • [Citalopram](#) • [Clarithromycin](#) • [Clavulansäure](#) • [Clemastin](#) • [Clindamycin](#) • [Clobazam](#) • [Clomethiazol](#) • [Clomipramin](#) • [Clonazepam](#) • [Clonidin](#) • [Clopidogrel](#) • [Clonidine](#) • [Clorazepat](#) • [Clozapin](#) • [Codein](#) • [Coffein](#) • [Colchicin](#) • [Colecalciferol](#) • [Colistin](#) • [Conestat alfa \(Kaninchen\)](#) • [Corifollitropin alfa \(CHO\)](#) • [Cotrimoxazol](#) • [Cromoglicinsäure](#) • [Cyclophosphamid](#) • [Cyproteron](#) • [Cytarabin](#)
- † [Dabigatranetexilat](#) • [Dacarbazin](#) • [Dactinomycin](#) • [Dalfopristin](#) • [Dalteparin](#) • [Danaparoid](#) • [Dantrolen](#) • [Dapagliflozin](#) • [Dapoxetin](#) • [Dapson](#) • [Daptomycin](#) • [Darbeoetin alfa](#) • [Darunavir](#) • [Dasatinib](#) • [Daunorubicin](#) • [Decitabin](#) • [Deflazacort](#) • [Degarelix](#) • [Denosumab](#) • [Dexamethason](#) • [Dexibuprofen](#) • [Dexmedetomidin](#) • [Dextrazoxan](#) • [Dextromethorphan](#) • [Diazepam](#) • [Diazoxid](#) • [Diclofenac](#) • [Didanosin](#) • [Digoxin](#) • [Digoxin](#) • [Dihydroergocristin](#) • [Dihydroergotamin](#) • [Diltiazem](#) • [Dimenhydrinat](#) • [Dimethylfumarat](#) • [Dimetinden](#) • [Dinoproston](#) • [Diosmin](#) • [Diphenhydramin](#) • [Diphenoxylat](#) • [Distigmin](#) • [Disulfiram](#) • [DL-Methionin](#) • [Dobutamin](#) • [Docetaxel](#) • [Domperidon](#) • [Donepezil](#) • [Dopamin](#) • [Dopexamin](#) • [Doxapram](#) • [Doxazosin](#) • [Doxepin](#) • [Doxorubicin](#) • [Doxycyclin](#) • [Dronedaron](#) • [Droperidol](#)
- † [Efavirenz](#) • [Eletriptan](#) • [Eltrombopag](#) • [Enalapril](#) • [Enalaprilat](#) • [Enoxaparin](#) • [Enoximon](#) • [Entacapon](#) • [Entecavir](#) • [Ephedrin](#) • [Epinephrin](#) • [Epirubicin](#) • [Eplerenon](#) • [Epoetin alfa](#) • [Epoetin beta](#) • [Epoetin delta](#) • [Eptifibatid](#) • [Ergotamin](#) • [Erlotinib](#) • [Ertapenem](#) • [Erythromycin](#) • [Escarbazepin](#) • [Esmolol](#) • [Esomeprazol](#) • [Ethambutol](#) • [Ethosuximid](#) • [Etilefrin](#) • [Etodolac](#) • [Etofyllin](#) • [Etofillinoclofibrat](#) • [Etomidat](#) • [Etoposid](#) • [Etoricoxib](#) • [Everolimus](#) • [Exenatid](#) • [Ezetimib](#)
- † [Famciclovir](#) • [Famotidin](#) • [Febuxostat](#) • [Felbamat](#) • [Felodipin](#) • [Fenofibrat](#) • [Fenoterol](#) • [Fentanyl](#) • [Fidaxomicin](#) • [Finasterid](#) • [Fingolimod](#) • [Flecainid](#) • [Fluconazol](#) • [Flucytosin](#) • [Flufenaminsäure](#) • [Flumazenil](#) • [Flunarizin](#) • [Flunisolid](#) • [Flunitrazepam](#) • [Fluocortolon](#) • [Fluorescein](#) • [Fluorouracil](#) • [Fluoxetin](#) • [Flurazepam](#) • [Flurbiprofen](#) • [Flutamid](#) • [Fluticason](#) • [Fluvastatin](#) • [Fluvoxamin](#) • [Folinsäure](#) • [Folsäure](#) • [Fondaparinux](#) • [Fosamprenavir](#) • [Fosaprepitant](#) • [Foscarnet](#) • [Fosfomycin](#) • [Fosinopril](#) • [Fulvestrant](#) • [Furosemid](#) • [Fusidinsäure](#)
- † [Gabapentin](#) • [Gadobensäure](#) • [Gadobutrol](#) • [Gadodiamid](#) • [Gadofosveset](#) • [Gadopentetsäure](#) • [Gadoteridol](#) • [Gadotersäure](#) • [Gadoversetamid](#) • [Gadoxetsäure](#) • [Galantamin](#) • [Ganciclovir](#) • [Gefitinib](#) • [Gemcitabin](#) • [Gemfibrozil](#) • [Gentamicin](#) • [Glibenclamid](#) • [Glibornurid](#) • [Gliclazid](#) • [Glimepirid](#) • [Glipizid](#) • [Gliquidon](#) • [Glycerin](#) • [Glycerol](#) • [Glyceroltrinitrat](#) • [Golimumab](#) • [Goserelin](#) • [Granisetron](#) • [Grepafloxacin](#) • [Griseofulvin](#) • [Guanethidin](#)
- † [Haloperidol](#) • [Heparin](#) • [Heroin](#) • [Hydralazin](#) • [Hydrochlorothiazid](#) • [Hydrocortison](#) • [Hydromorphon](#) • [Hydroxycarbamid](#) • [Hydroxychloroquin](#)

Dosierung bei Niereninsuffizienz**Apixaban**

Q₀ *	0.6	[1,2,4,5]
HWZ **	12 h	[1,4]
Aktive Metaboliten	Keine bekannt [4].	
UAW an der Niere und Harnwegen	Bei supratherapeutischer Antikoagulation kann es zu Hämaturie kommen [4].	
UAW bei niereninsuffizienten Patienten	Nicht beschrieben [4].	
Studien bei Niereninsuffizienz	Bei leichter (Kreatinin-Clearance 51-80 ml/min), mäßiger (Kreatinin-Clearance 30-50 ml/min) bzw. schwerer (Kreatinin-Clearance 15-29 ml/min) Nierenfunktionsstörung waren die Plasmakonzentrationen von Apixaban im Vergleich zu Personen mit normaler Kreatinin-Clearance um 16%, 29% bzw. 44% erhöht [4]. In Studien verhinderte Apixaban Schlaganfälle und systemische Embolien effektiver als Warfarin bei leichter, mäßiger und schwerer Nierenfunktionsstörung. Im Vergleich zu Warfarin war Apixaban (unabhängig der GFR) mit weniger Blutungsereignissen assoziiert [7,8].	
Renale Kontraindikation	Keine angegeben [4].	

* Q₀ = Extrarenal ausgeschiedener bioverfügbarer Dosisanteil bei normaler Nierenfunktion

** HWZ = Dominante Eliminationshalbwertszeit bei normaler Nierenfunktion


Dosierungen von DOAKs (Stand November 2015, Quellen: aktuelle Fachinformationen Pradaxa®, Eliquis®, Lixiana®, Xarelto®)

Indikation	Kreatinin-Cl (ml/min)	Tages-Dosierung			
		Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Primärprophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) nach elektivem Gelenkersatz	>80	1*220mg	2*2,5mg	nicht zugelassen	1*10mg
	50-80	1*220mg	2*2,5mg	nicht zugelassen	1*10mg
	30-49	1*150mg	2*2,5mg	nicht zugelassen	1*10mg
	15-29	kontraindiziert	mit Vorsicht	nicht zugelassen	mit Vorsicht
	<15	kontraindiziert	nicht empfohlen	nicht zugelassen	nicht empfohlen
Nicht-valvuläres VHFli	>80	2*150mg	2*5mg	1*60mg	1*20mg
	50-80	2*150mg	2*5mg	1*60mg	1*20mg
	30-49	2*150mg ⁽¹⁾	2*5mg ⁽²⁾	1*30mg	1*15mg
	15-29	kontraindiziert	2*2,5mg	1*30mg	1*15mg
	<15	kontraindiziert	nicht empfohlen	nicht empfohlen	nicht empfohlen
Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) oder Lungenembolien (LE)	>80	2*150mg	2*10mg → 2*5mg	1*60mg	2*15mg → 1*20mg
	50-80	2*150mg	2*10mg → 2*5mg	1*60mg	2*15mg → 1*20mg
	30-49	2*150mg ⁽¹⁾	2*10mg → 2*5mg	1*30mg	2*15mg → 1*20mg ⁽³⁾
	15-29	kontraindiziert	mit Vorsicht	1*30mg	2*15mg → 1*20mg ⁽³⁾
	<15	kontraindiziert	nicht empfohlen	nicht empfohlen	nicht empfohlen
Sekundärprophylaxe von Venenthrombosen (TVT) oder Lungenembolien (LE)	>80	2*150mg	2*2,5mg	1*60mg	2*15mg → 1*20mg
	50-80	2*150mg	2*2,5mg	1*60mg	2*15mg → 1*20mg
	30-49	2*150mg ⁽¹⁾	2*2,5mg	1*30mg	2*15mg → 1*20mg ⁽³⁾
	15-29	kontraindiziert	mit Vorsicht	1*30mg	2*15mg → 1*20mg ⁽³⁾
	<15	kontraindiziert	nicht empfohlen	nicht empfohlen	nicht empfohlen
Sekundärprävention atherothrombotischer Ereignisse nach ACS (mit ASS ± Clopidogrel oder Ticlopidin)	>80	nicht zugelassen	nicht zugelassen	nicht zugelassen	2*2,5mg
	50-80	nicht zugelassen	nicht zugelassen	nicht zugelassen	2*2,5mg
	30-49	nicht zugelassen	nicht zugelassen	nicht zugelassen	2*2,5mg
	15-29	nicht zugelassen	nicht zugelassen	nicht zugelassen	mit Vorsicht
	<15	nicht zugelassen	nicht zugelassen	nicht zugelassen	nicht empfohlen

⁽¹⁾ Reduktion auf 2*110 mg erwägen (nach individueller Beurteilung des thromboembolischen Risikos und des Blutungsrisikos)

⁽²⁾ Dosis auf 2*2,5 mg reduzieren, wenn das Kreatinin $\geq 1,5$ mg/dl ist und der Patient ≥ 80 Jahre ist und/oder ≤ 60 kg wiegt

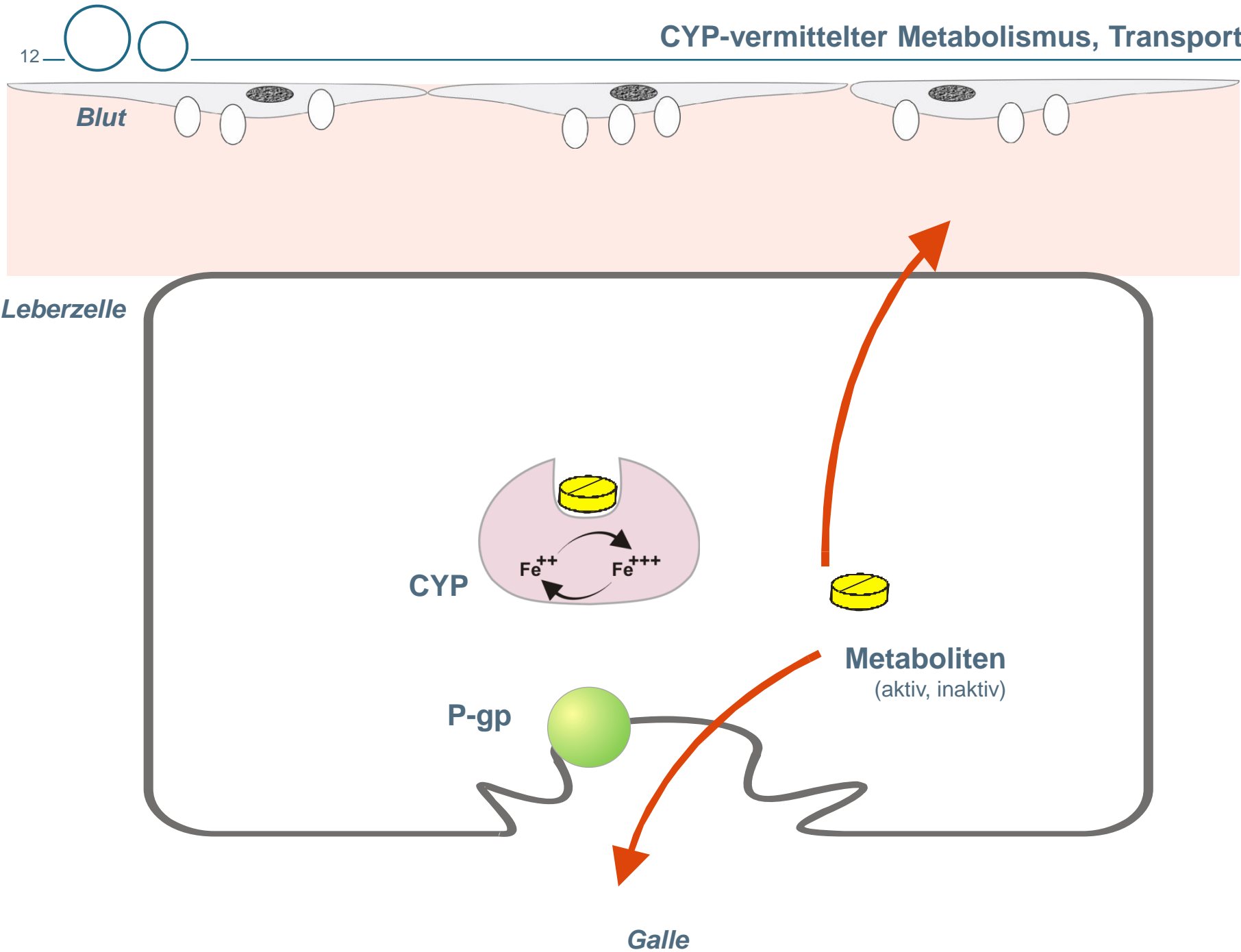
⁽³⁾ Reduktion auf 2*15 mg → 1*15 mg erwägen (nach individueller Beurteilung des Risikos für rezidivierende TVT bzw. LE und des Blutungsrisikos)

Copyright © Walter E. Haefeli & David Czock, Abteilung Klinische Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie, Universität Heidelberg

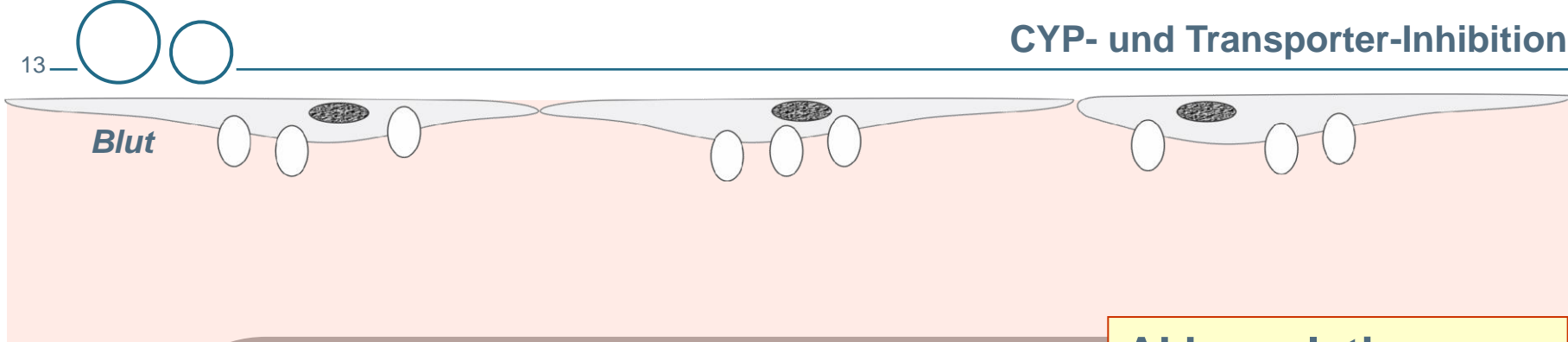


- 1. DOAK-Effekte sind konzentrationsabhängig und treten rasch ein.**
- 2. Die Nierenfunktion muss stets bekannt sein.**

CYP-vermittelter Metabolismus, Transport



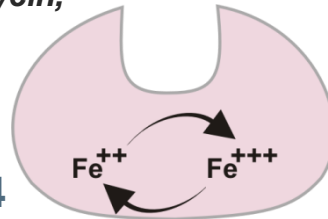
CYP: Cytochrom P450 Isoenzyme



Leberzelle

Inhibitor
(z.B. Clarithromycin,
Ketoconazol,
Ritonavir)

CYP3A4



Inhibitor
(z.B. Clarithromycin, P-gp,
Ketoconazol,
Ritonavir)



keine/weniger Metaboliten
(Clearance-Reduktion)

**Akkumulation
der Muttersubstanz**
(z.B. Rivaroxaban)

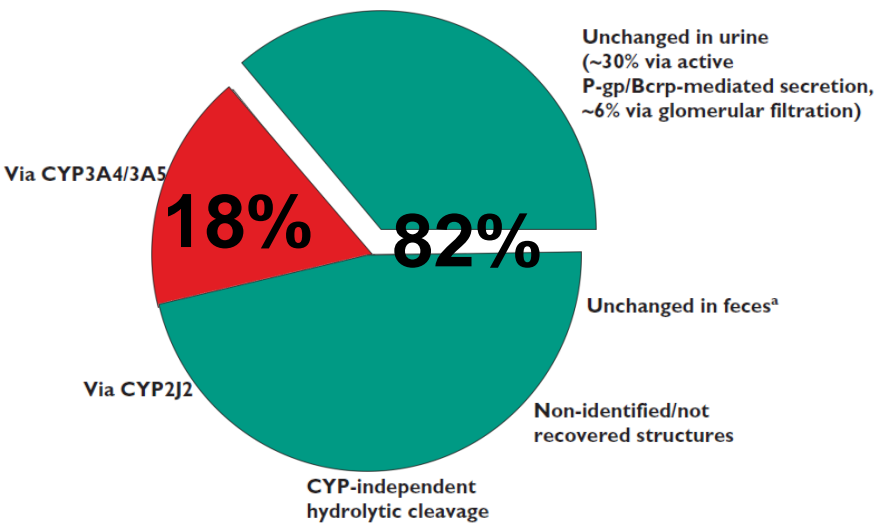
Konsequenz:
Kombination nicht empfohlen
ggf. Dosisreduktion von
Rivaroxaban

Galle

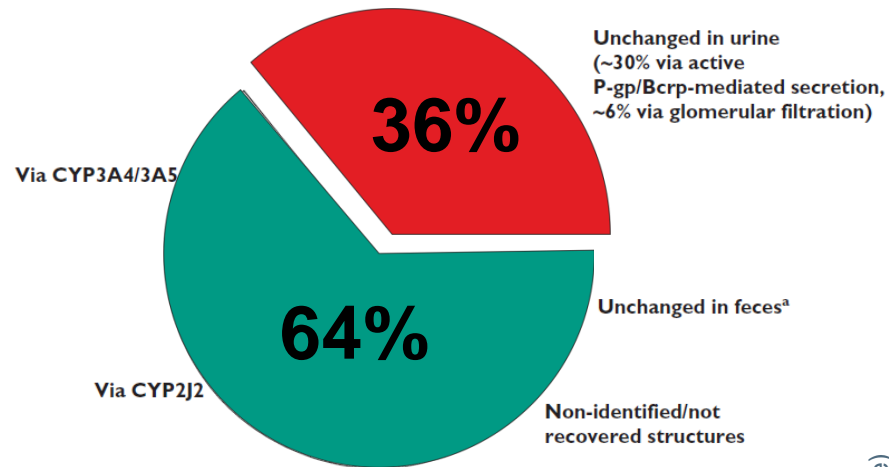


Niereninsuffizienz / P-gp-Hemmer

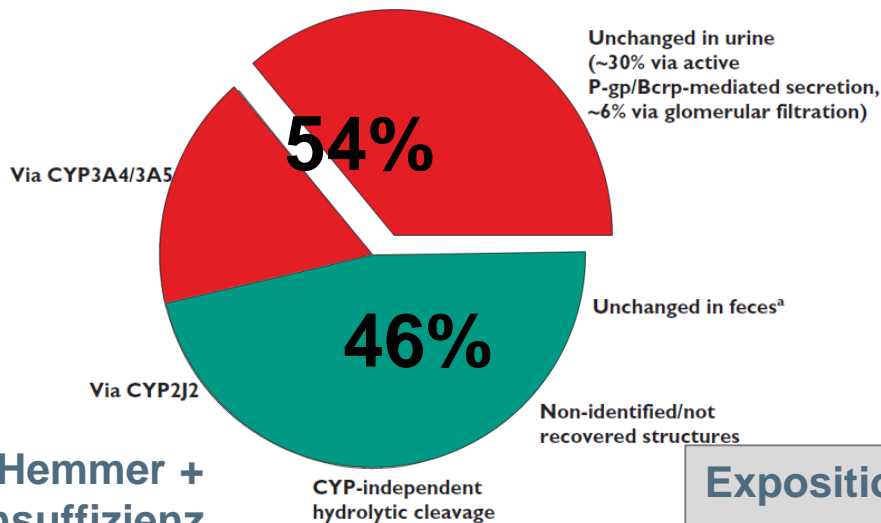
CYP3A-Hemmer (z.B. Erythromycin)



Expositionsanstieg:
1,21-fach = +21%



Expositionsanstieg:
1,56-fach = +56%



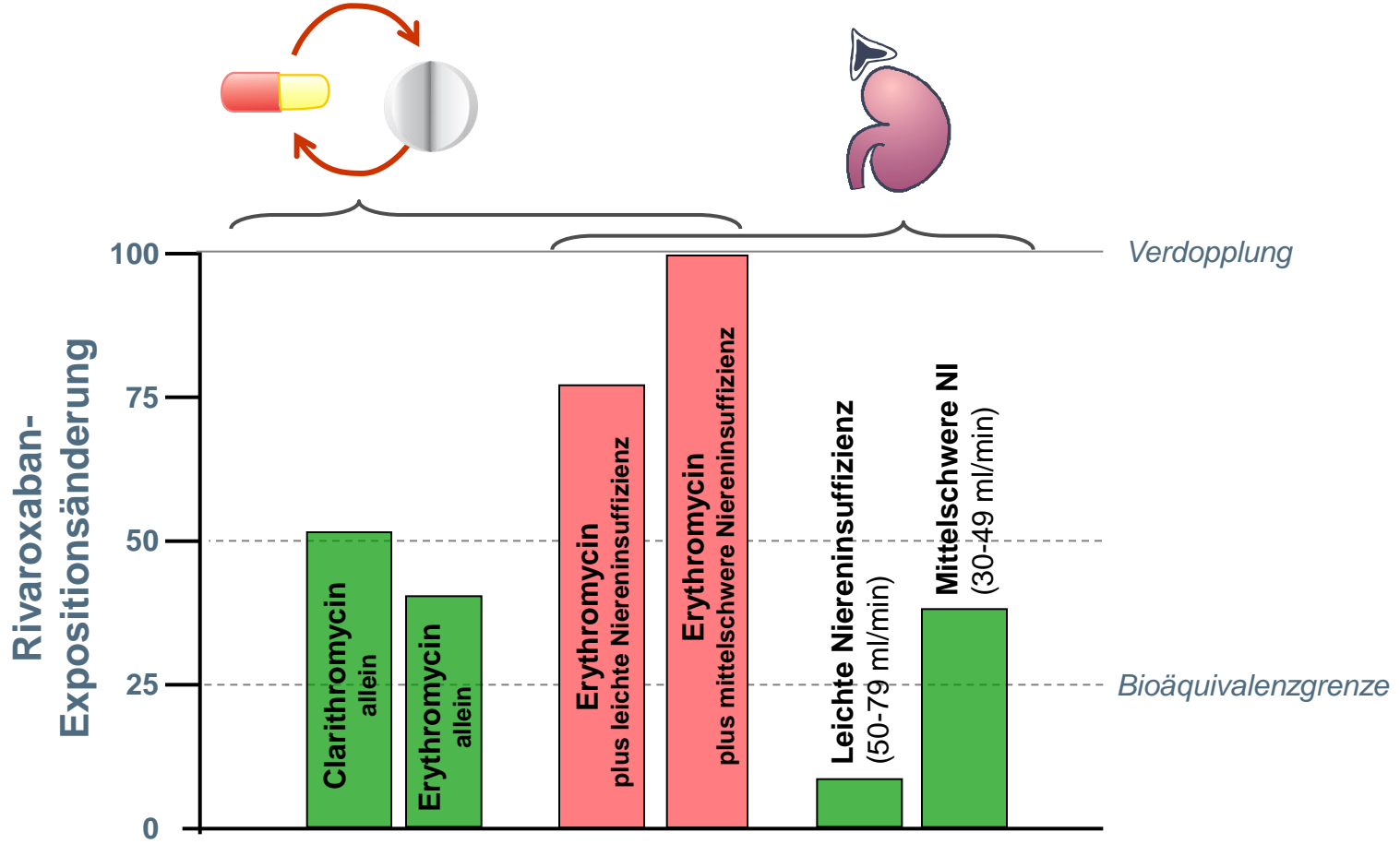
CYP3A-Hemmer + Niereninsuffizienz

Expositionsanstieg:
2,17-fach = +117%

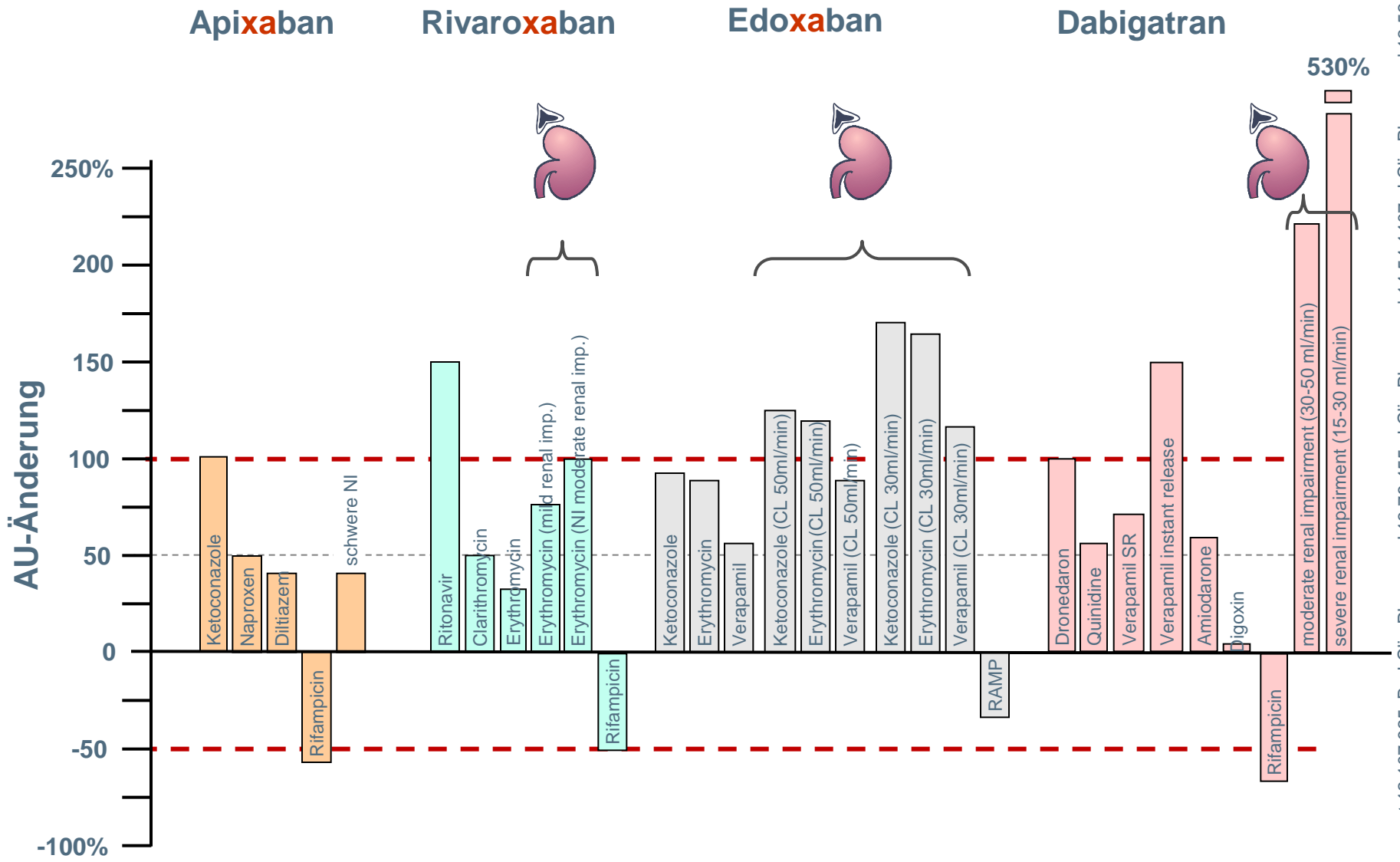


Konsequenzen mehrerer gleichzeitiger Eliminationsstörungen

Interaktion plus Niereninsuffizienz



Einfluss von P-gp- oder CYP3A-Inhibitoren auf die Exposition (AUC)





Einfluss der Komedikation auf Dosisbedarf der DOAKs

Comedikation	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Amiodaron	Primärprophylaxe VTE: 1*150	keine Anpassung	keine Anpassung	
	Andere Indikationen: 2*150			
Chinidin	Primärprophylaxe VTE: 1*150	keine Anpassung	keine Anpassung	
	Andere Indikationen: 2*150			
Ciclosporin	kontraindiziert	nicht empfohlen	1*30mg	
Diltiazem		keine Anpassung		
Dronedaron	kontraindiziert	nicht empfohlen	1*30mg	vermeiden
Erythromycin			1*30mg	
HIV-Protease Inhibitoren (z.B. Ritonavir)		nicht empfohlen		nicht empfohlen
Itraconazol	kontraindiziert	nicht empfohlen		nicht empfohlen
Ketoconazol (systemisch)	kontraindiziert	nicht empfohlen	1*30mg	nicht empfohlen
Naproxen		keine Anpassung	nicht längerfristig kombinieren	
Posaconazol	mit Vorsicht	nicht empfohlen		nicht empfohlen
Ticagrelor	mit Vorsicht			Sekundärprävention n. ACS: nicht empfohlen
				Andere Indikationen: mit Vorsicht
Verapamil	Primärprophylaxe VTE: 1*150	keine Anpassung	keine Anpassung	
	Andere Indikationen: 2*110			
Voriconazol		nicht empfohlen		nicht empfohlen
Induktoren (Rifampicin, Carbamazepin, Johanniskraut, Phenobarbital, Phenytoin)	vermeiden	VHFl, Sekundärprophylaxe TVT / LE: mit Vorsicht	mit Vorsicht	vermeiden
		Behandlung TVT / LE: nicht einsetzen		

Copyright* Walter E. Haefeli & David Czock, Abteilung Klinische Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie, Universität Heidelberg

Fachinformationen Xarelto 20 mg (Juli 2015), Xarelto 2,5 mg und 10 mg (Mai 2015), Eliquis (Juli 2014), Pradaxa (Dezember 2014), Lixiana (Juni 2015)

















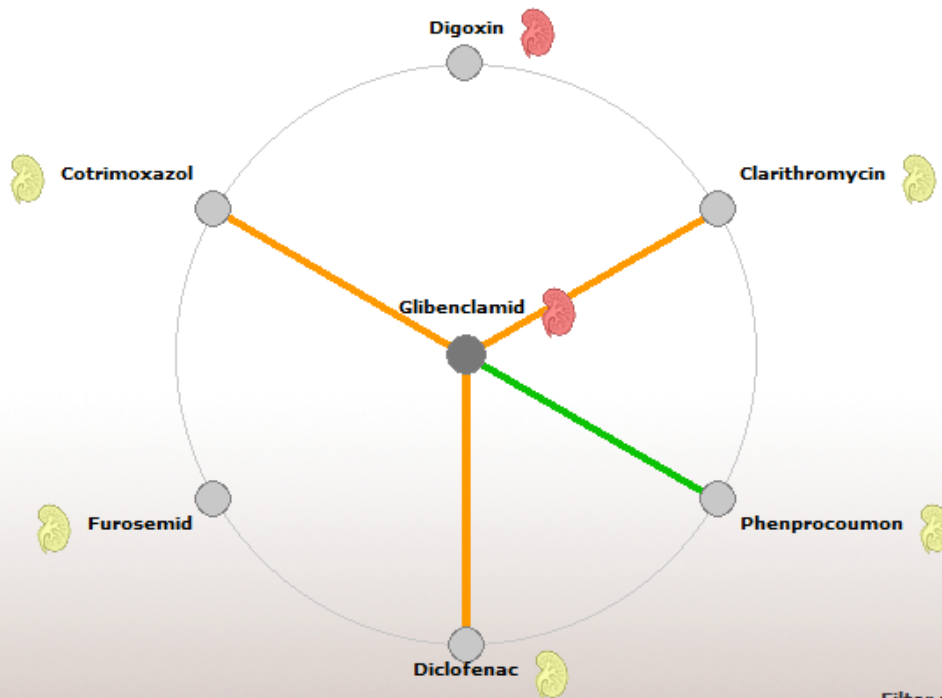
- 1. DOAK-Effekte sind konzentrationsabhängig und treten rasch ein.**
- 2. Die Nierenfunktion muss stets bekannt sein.**
- 3. Wechselwirkungen plus Niereninsuffizienz können erhebliche Expositionsanstiege verursachen.**

Wechselwirkungs-Check

Wirkstoffsuche:

Medibox:

- Digoxin**  
- Clarithromycin**  
- Phenprocoumon**  
- Diclofenac**  
- Furosemid**  
- Cotrimoxazol**  
- Glibenclamid**  



[Filter aufheben](#)

Im aktuellen Datenbestand wurden 4 Wechselwirkungen für den Wirkstoff Glibenclamid gefunden.

Potentiell klinisch relevante mittelschwere Interaktion

Glibenclamid

Diclofenac

Klinisches Management:

Diese Interaktion ist nur beim An- und Absetzen relevant, dann Patient überwachen und ggf. Dosis anpassen

Potentiell klinisch relevante mittelschwere Interaktion

Glibenclamid

Cotrimoxazol

Potentiell klinisch relevante mittelschwere Interaktion