

Zentrum für Labormedizin, Kantonsspital St. Gallen
Lukas Graf, Wolfgang Korte

Direkte orale Antikoagulantien und Medikamenteninteraktionen

Die Vitamin K Antagonisten (beispielsweise Marcoumar) gehören zu den Medikamenten mit den häufigsten Medikamenten- und Nahrungsmittelinteraktionen. Die neueren direkten oralen Antikoagulantien (DOACs) haben diesbezüglich einen potentiellen Vorteil. Bedingt durch ihren Metabolismus zeigen allerdings auch diese neueren Substanzen Interaktionen mit bestimmten Medikamenten. Diese Interaktionen führen zu höheren oder tieferen Plasmaspiegeln und konsekutiv zu einem erhöhten Blutungsrisiko oder einer verminderten Wirksamkeit. Kaum erforscht ist bislang das Interaktionsrisiko von Polymedikationen mit den DOACs. Bei den Vitamin K Antagonisten ist bekannt, dass Patienten mit gleichzeitiger Polymedikation ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen. Polymedikation ist häufiger bei älteren Patienten zu finden. Dies ist jedoch auch gerade die Population, die häufiger eine Indikation für eine Antikoagulation hat. Bekannterweise führt eine ganze Reihe von Medikamenten zu Thrombozytenfunktionsstörungen. Es ist sehr wahrscheinlich, dass das Blutungsrisiko bei Einnahme eines DOAC und gleichzeitig bestehender Thrombozytenfunktionsstörung deutlich ansteigt. Dementsprechend ist es unabdingbar, dass bei Verschreibung eines DOACs nicht nur dessen Nebenwirkungspotential, sondern auch jenes der bereits eingenommenen Substanzen berücksichtigt wird und gleichzeitig die Notwendigkeit der Medikation kritisch überprüft wird.

Einleitung

Jahrzehntlang war der Begriff „orale Antikoagulation“ ein Synonym für die Behandlung mit einem Vitamin K Antagonisten wie Phenprocoumon, Acenocoumarol oder Warfarin. Mittlerweile sind nun jedoch seit einigen Jahren direkte orale Antikoagulantien auf dem Markt. Einerseits handelt sich dabei um den direkten oralen Thrombin-Inhibitor Dabigatran (Pradaxa®), andererseits um die direkten Inhibitoren des aktivierten Faktors X Rivaroxaban (Xarelto®) und Apixaban (Eliquis®). Diese neueren Substanzen beeinflussen nicht mehr wie die Vitamin K Agonisten die hepatische Synthese mehrerer, noch nicht aktivierter Gerinnungsfaktoren, sondern hemmen spezifisch die enzymatische Aktivität eines bestimmten bereits aktivierten (Gerinnungs-)Faktors [1].

Die Vitamin K Antagonisten gehören zu den Medikamenten mit den häufigsten Medikamenten- und Nahrungsmittelinteraktionen [2]. Um eine möglichst sichere Antikoagulation zu gewährleisten müssen Patienten unter Vitamin K Antagonisten engmaschig überwacht werden, wenn interagierende Medikamente eingesetzt werden. Dies wird dadurch verdeutlicht, dass Vitamin K Antagonisten in den USA zu den Medikamenten gehören, die am häufigsten mit lebensgefährlichen Komplikationen vergesellschaftet sind. Gemäß Register-Daten suchen in den USA jährlich rund 30000 Patienten eine Notfallstation wegen einer relevanten Blutung unter Warfarin auf [3].

Die neueren direkten oralen Antikoagulantien (DOAC) wurden gezielt entwickelt, um einige Nachteile der Vitamin K Antagonisten zu umgehen. Ein möglicher Vorteil der DOACs sind

potentiell weniger Interaktionen mit anderen Medikamenten und Nahrungsmitteln. Allerdings weisen auch diese neueren Substanzen einige schon bekannte und klar definierte Interaktionen auf [4]. Zudem stehen sie noch relativ am Anfang ihres klinischen Einsatzes, so dass möglicherweise noch nicht alle potentiellen Interaktionen erkannt sind.

Auf jeden Fall sollten Kliniker wachsam sein, wenn sie DOAC einsetzen oder wenn sich die Medikation eines Patienten, der schon mit einem DOAC behandelt ist, ändert. Das Hauptproblem der bislang bekannten Interaktionen ist einerseits die Erhöhung des Blutungsrisikos, andererseits gibt es jedoch auch Interaktionen die zu einer abgeschwächten antikoagulatorischen Wirkung führen.

Im Folgenden beleuchten wir daher zunächst die bekannten Interaktionen der einzelnen in der Schweiz momentan zugelassenen DOACs bevor wir anschließend die Risiken bei DOACs und Polymedikation diskutieren.

Bekannte Medikamenten-Interaktionen

Dabigatran

Dieser direkte Thrombin Inhibitor wird als Prodrug (Dabigatran Etxilat) oral appliziert und hat eine relativ tiefe Bioverfügbarkeit von etwa 3–7%. Nach Resorption wird Dabigatran Etxilat durch eine Esterase-katalysierte Hydrolyse in das aktive Dabigatran überführt. Es erfolgt dabei keine Metabolisierung über das Cytochrom P450 (CYP450). Dabigatran ist allerdings ein Substrat des Efflux Transporters P-glycoprotein (P-gp). Dabigatran wird zu gut 80% renal eliminiert. Die fehlende Metabolisierung über CYP450 verringert das Potential möglicher Medikamenten-Interaktionen massiv [5].

Da Dabigatran Etxilat in saurer Umgebung besser resorbiert wird, beeinflussen Medikamente, die den pH-Wert im Magen anheben, wie Antacida und Protonenpumpen-Inhibitoren, den Plasmaspiegel von Dabigatran, wobei die Veränderung allerdings nicht als klinisch signifikant angesehen wird [6, 7]. Der starke P-gp Inhibitor Ketoconazol kann die Dabigatran-Exposition nach Mehrfachdosierungen um das 2,5-fache erhöhen, eine gleichzeitige Gabe der beiden Substanzen ist deshalb kontraindiziert [8]. Ebenfalls kontraindiziert ist die gleichzeitige Gabe von Dabigatran und dem P-gp Inhibitor Chinidin [9]. Andere gp-Inhibitoren wie Verapamil, Amiodaron und Clarythromycin führen ebenfalls zu einer erhöhten Dabigatran-Exposition, eine gleichzeitige Anwendung ist allerdings mit der nötigen Vorsicht ohne Dosisreduktion möglich [9]. Der starke P-gp Induktor Rifampicin kann die Dabigatran-Exposition um bis zu 2/3 reduzieren und es wird deshalb empfohlen eine parallele Verwendung der beiden Substanzen zu vermeiden [10]. Die Kombination von Dabigatran mit dem P-gp Substrat Atorvastatin ist ohne Dosisanpassung möglich [11]. Die Co-Medikation von Acetylsalicylsäure (ASS) oder Clopidogrel mit Dabigatran erhöhte das Blutungsrisiko in der RE-LY Studie auf das Doppelte. In der gleichen Studie war die kurzzeitige Gabe von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) nicht mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert [9]. Zum Blutungsrisiko bei längerfristiger gleichzeitiger Anwendung von NSAR und Dabigatran liegen nur beschränkte Daten vor.

Rivaroxaban

Rivaroxaban ist ein selektiver, reversibler und direkter Inhibitor des aktivierten Faktors X (FXa). Diese Substanz hat ungefähr eine 80 %-ige orale Bioverfügbarkeit und wird über

diverse CYP450-abhängige Wege metabolisiert. Dabei sind vor allem CYP3A4/3A5 und etwas weniger CYP2J2 beteiligt. Rivaroxaban ist zudem ein Substrat von P-gp. Rund 1/3 des Rivaroxabans bzw. seiner wirksamen Metaboliten werden renal eliminiert [12].

Ketoconazol ist sowohl ein starker CYP3A4-Inhibitor als auch ein P-gp Inhibitor. Es erhöht bei gleichzeitiger Gabe die Plasmakonzentration von Rivaroxaban relevant. Die gleichzeitige Gabe wird deshalb nicht empfohlen [8]. Dasselbe gilt für den HIV-Proteaseinhibitor Ritonavir [13]. Clarithromycin ist ebenfalls ein starker Inhibitor von CYP3A4, jedoch ein schwächerer Inhibitor von P-gp und führt zu einer 1,5-fach erhöhten Rivaroxaban-Exposition. Allerdings wurde auf Grund von Studiendaten das Blutungsrisiko bei der kombinierten Gabe im Vergleich zur alleinigen Gabe von Rivaroxaban nicht als klinisch relevant bewertet [8]. Erythromycin ist ein moderater Inhibitor von CYP3A4 und P-gp und führt bei gleichzeitiger Applikation ebenfalls zu einer leicht erhöhten Rivaroxaban-Exposition, die jedoch nicht als klinisch relevant bewertet wird [8]. Im Gegensatz zu den zuvor diskutierten Substanzen ist Rifampicin ein starker Induktor von CYP3A4 und kann in therapeutischer Dosierung die Plasmakonzentration von Rivaroxaban um rund 50 % senken [8]. Es wird deshalb empfohlen die Kombination von Rifampicin und Rivaroxaban nur mit der entsprechenden Vorsicht anzuwenden. Das Gleiche gilt auch für die Antiepileptika Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin [14]. Substrate von CYP3A4 wie Midazolam und Atorvastatin (zusätzlich Substrat von P-gp) sowie das P-gp Substrat Digoxin zeigen allerdings keine signifikante pharmakokinetische und pharmakodynamische Interaktion mit Rivaroxaban [14].

Die gleichzeitige Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern wie ASS oder Clopidogrel mit Rivaroxaban führt erwarteterweise zu einer verlängerten Blutungszeit. Es treten jedoch keine eigentlich pharmakokinetischen- oder pharmakodynamischen Interaktionen zwischen Rivaroxaban und den Thrombozytenaggregationshemmern auf. Eine Verlängerung der Blutungszeit wurde auch bei gleichzeitiger Gabe von Rivaroxaban und NSAR beobachtet [14, 15].

Apixaban

Wie Rivaroxaban hemmt Apixaban FXa direkt, selektiv und reversibel. Apixaban wird nach oraler Gabe rasch resorbiert und hat eine Bioverfügbarkeit von 66 %. Die renale Elimination der aktiven Substanz beträgt nur rund 25 %. Ähnlich wie Rivaroxaban wird Apixaban primär über CYP3A4 metabolisiert. Zu einem kleineren Teil sind auch CYP1A2 und CYP2J2 im Apixaban-Metabolismus involviert. Das Interaktionsprofil von Apixaban ähnelt deshalb demjenigen von Rivaroxaban [16]. Die Verabreichung von Apixaban zusammen mit starken CYP3A4 Inhibitoren wie Ketoconazol wird nur mit Vorsicht und bei Gewährleistung einer genügenden klinischen Überwachung empfohlen [8]. Die Verabreichung von Apixaban mit schwachen Inhibitoren von CYP3A4 und/oder P-gp wie beispielsweise Diltiazem ist jedoch ohne relevantes Risiko möglich [17]. Starke Induktoren von CYP3A4 und P-gp (Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital) sollten nur mit Vorsicht zusammen mit Apixaban angewendet werden [14]. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Apixaban und Clopidogrel oder gleichzeitiger kombinierter Thrombozytenaggregationshemmung mit Clopidogrel und ASS war in den Zulassungsstudien keine relevante Zunahme der Blutungszeit und keine weitere Hemmung der

Thrombozytenaggregation im Vergleich zur Verabreichung von Thrombozytenaggregationshemmern ohne Apixaban feststellbar [18].

DOACs und Polypharmazie

Polymorbidität und eine sich daraus ergebende Polymedikation sind ein großes Problem vor allem bei älteren Patientinnen und Patienten. In der Regel wird von einer Polymedikation bei der Einnahme von fünf oder mehr Medikamenten gesprochen. Die Gefahr von Interaktionen steigt mit der Anzahl eingesetzter Medikamente [19]. Die Wahrscheinlichkeit einer Indikation für eine Antikoagulation steigt mit dem Alter an, weil sowohl die Inzidenz von Vorhofflimmern [20] also auch die Inzidenz von venösen Thromboembolien [21] im Alter zunimmt. Es kann deshalb davon ausgegangen werden, dass bei immer mehr vor allem älteren Patienten DOACs zusammen mit einer ganzen Reihe anderer Medikamente eingesetzt werden. Bei Patienten, die mit einem Vitamin K Antagonisten antikoaguliert sind, ist bekannt, dass sowohl höhere Komorbidität als insbesondere auch Polymedikation mit einem signifikant erhöhten Blutungsrisiko assoziiert sind [22]. Das Blutungsrisiko ist umso größer, je mehr Medikamente in den letzten sechs Monaten gleichzeitig mit dem Vitamin K Antagonisten eingenommen wurden [23].

In einer Untersuchung, welche an der Medizinischen Hochschule Hannover durchgeführt wurde [24], wurde festgestellt, dass rund ein Viertel der über 70-jährigen mehr als fünf verschiedene Medikamente einnehmen. Durchschnittlich nahmen die Probanden in der untersuchten Population 3,7 verschiedene verschriebene Medikamente ein und dazu noch 1,4 nicht verschreibungspflichtige Substanzen („over-the-counter“, OTC). Interessanterweise waren den zuständigen Haus-

ärzten alle eingenommenen Medikamente nur in 43 % der Fälle bekannt. Bei knapp einem Viertel der Probanden wurden Medikamentenkonstellationen gefunden, die relevante Interaktionen oder sogar Kontraindikationen beinhalteten. Rund 5 % der Hospitalisationen in der untersuchten Population ergaben sich durch direkten Einfluss der Medikation. Diese Daten illustrieren eindrücklich, welche Gefahren bei der Abgabe eines DOACs an einen Patienten mit bestehender Polymedikation bestehen. Oft können gewisse Interaktionen nicht einmal vorausgesehen werden, weil dem verschreibenden Arzt die komplette Medikation des Patienten nicht bekannt ist.

Obwohl alle zugelassenen DOACs ein geringeres Blutungsrisiko aufweisen als Vitamin K-Antagonisten, sind Blutungen doch eine gefürchtete Komplikation [25]. Das Blutungsrisiko kann einerseits erhöht werden, wenn sich durch Medikamenteninteraktionen der Plasmaspiegel des DOACs erhöht, andererseits aber auch wenn die bestehende Medikation bereits eine Störung im Gerinnungssystem bewirkt. Obwohl die Interaktionen einzelner Medikamente wie zuvor beschrieben gut bekannt und voraussehbar sind, kann sich eine entsprechende Einschätzung bei Polymedikation sehr schwierig gestalten [26]. Dies lässt sich auch daraus ablesen, dass sich das Nebenwirkungsrisiko ab fünf Medikamenten verdoppelt und ab sieben bis acht Medikamenten verdreifacht. Häufig haben ältere Patienten mit Polymedikation auch eine eingeschränkte renale oder hepatische Funktion und so eine veränderte Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der eingesetzten Medikamente, was die Gefahr möglicher Interaktionen weiter erhöht [27].

Die häufigsten medikamentös-erworbenen Gerinnungsstörungen sind zweifellos Thrombozytenfunktions-

störungen [28]. Diese sind gewollt, wenn beispielsweise im Sinne einer Primär- oder Sekundärprophylaxe für vaskuläre Ereignisse Thrombozytenaggregationshemmer verschrieben werden. Oft treten Plättchenfunktionsstörungen jedoch ungewollt als Nebenwirkungen auf. Fast in jeder Substanzklasse finden sich Medikamente, die Thrombozytenfunktionsstörungen bewirken können (Beispiele siehe Tab. 1). Zudem sind auch zahlreiche Nahrungsmittel und Nahrungsergänzungstoffe bekannt, die ebenfalls die Plättchenfunktion stören können (Beispiele siehe Tab. 1). Allerdings ist die klinische Bedeutung dieser im Labor messbaren Thrombozytenfunktionstörungen meistens unklar [28]. Bislang existieren auch keine Daten wie oft Patienten mit Polymedikation tatsächlich von Thrombozytenfunktionsstörungen betroffen sind und insbesondere existieren auch keine Daten inwiefern solche Störungen das Blutungsrisiko bei gleichzeitiger Einnahme eines DOACs erhöhen. Auf Grund der oben erwähnten Punkte scheint es jedoch plausibel, dass poly-medizierte Patienten mit zusätzlicher Einnahme eines DOAC ein größeres Blutungsrisiko aufweisen als Patienten, die einzig mit einem DOAC im Sinne einer Monotherapie behandelt werden. Daher sollte bei der Verschreibung eines DOAC einerseits das potentielle Nebenwirkungspotential nicht nur der DOACs selber, sondern auch der anderen eingenommen Substanzen berücksichtigt und die Notwendigkeit der eingenommenen Substanzen kritisch gewürdigt werden. Andererseits sollten die Abhängigkeiten der Nebenwirkungen von der möglichen Änderung der Pharmakokinetik beachtet und daher die Metabolisationswege – insbesondere die Nierenfunktion – regelmäßig und insbesondere bei jeder Änderungen der Medikation überprüft werden.

Tabelle 1 Auswahl von Medikamenten und Nahrungsmitteln, welche die Plättchenfunktion beeinträchtigen können (adaptiert nach [28, 29]). Substanzen für die therapeutische Thrombozytengregatonshemmung (z. B. Aspirin, Clopidogrel) sind bewusst nicht aufgeführt.

Substanzklasse	Beispiele	Phänotyp
Nicht steroidale Antirheumatika	Mefenaminsäure	Abnorme Blutungszeit
	Ibuprofen	Abnorme Plättchenaggregation
Penicilline	Ampicillin	Abnorme Plättchenaggregation und Blutungszeit
	Piperacillin	Abnorme Plättchenaggregation und Blutungszeit
	Penicillin G	Abnorme Plättchenaggregation und Blutungszeit
Phosphodiesterasehemmer	Sildenafil	Abnorme Plättchenaggregation
Betablocker	Propranolol	Abnorme Plättchenaggregation
	Nebivolol	Abnorme Plättchenaggregation
Kalziumkanalblocker	Diltiazem	Abnorme Plättchenaggregation, keine verlängerte Blutungszeit
ACE-Hemmer	Ramipril	Abnorme Plättchenaggregation
	Enalapril	Abnorme Plättchenaggregation
	Lisinopril	Abnorme Plättchenaggregation
Angiotensin-Rezeptor-Agonisten	Valsartan	Abnorme Plättchenaggregation
Statine	Atorvastatin	Abnorme Plättchenaggregation
	Pravastatin	Abnorme Plättchenaggregation
	Simvastatin	Abnorme Plättchenaggregation
Antihistaminika	Chlorphenamin	Abnorme Plättchenaggregation
Trizyklische Antidepressiva	Amitriptylin	Abnorme Plättchenaggregation und Sekretion
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer	Fluoxetin	Abnorme Plättchenaggregation und Blutungszeit
	Sertralin	Abnorme Plättchenaggregation und Blutungszeit
Nahrungsmittel	Omega 3-Fettsäuren	Abnorme Plättchenaggregation und Blutungszeit
	Ingwer	Abnorme Plättchenaggregation
	Knoblauch	Abnorme Plättchenaggregation

Direct oral anticoagulants and drug-drug interactions

Vitamin K antagonists (VKA) top the list of drugs with most drug and dietary interactions and they are among the medications with the highest incidence of life-threatening events. The new direct oral anticoagulants (DOACs) have been developed to overcome many of the disadvantages of a VKA therapy. Especially, fewer clinically significant drug interactions have been reported to date. However, a number of interactions must be considered. These interactions are linked to the DOAC's specific metabolic pathways. The results of these interactions are changes of the DOAC plasma levels leading either to a higher bleeding risk or to a lower therapeutic efficacy. It is known that patients on VKA and on concomitant polymedication show a higher risk of bleeding. Polymedication is more often found in elderly patients. Patients in this population also have more often an indication for an anticoagulant therapy. Various medications are known to lead to an impaired platelet function. An increase of the bleeding risk in case of a platelet function disorder when additionally taking a DOAC is very likely. Therefore, careful consideration of side effects of both DOAC and concomitant medication when prescribing an anticoagulant therapy is mandatory.

Literatur

- Graf L, Tsakiris DA. Anticoagulant treatment: the end of the old agents? Swiss medical weekly. 2012; 142: w13684.
- Wysowski DK. Surveillance of prescription drug-related mortality using death certificate data. Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience. 2007; 30: 533–40.
- Wysowski DK, Nourjah P, Swartz L. Bleeding complications with warfarin use: a prevalent adverse effect resulting in regulatory action. Archives of internal medicine. 2007; 167: 1414–9.
- Dempfle CE. Direct oral anticoagulants – pharmacology, drug interactions, and side effects. Seminars in hematology. 2014; 51: 89–97.
- Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwelling E, Stangier J, Roth W. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals. 2008; 36: 386–99.
- Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. Clinical pharmacokinetics. 2008; 47: 285–95.
- Stangier J, Stahle H, Rathgen K, Fuhr R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the direct oral thrombin inhibitor dabigatran in healthy elderly subjects. Clinical pharmacokinetics. 2008; 47: 47–59.
- Lippi G, Favaloro EJ, Mattiuzzi C. Combined Administration of Antibiotics and Direct Oral Anticoagulants: A Renewed Indication for Laboratory Monitoring? Seminars in thrombosis and hemostasis, 2014.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. The New England journal of medicine. 2009; 361: 1139–51.
- Chin PK, Barclay ML, Begg EJ. Rifampicin and dabigatran etexilate: a place for laboratory coagulation monitoring. British journal of clinical pharmacology. 2013; 75: 554–5.
- Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Reseski K, Kornicke T, Roth W. Coadministration of dabigatran etexilate and atorvastatin: assessment of potential impact on pharmacokinetics and pharmacodynamics. American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions. 2009; 9: 59–68.
- Perzborn E, Kubitzka D, Misselwitz F. Rivaroxaban. A novel, oral, direct factor Xa inhibitor in clinical development for the prevention and treatment of thromboembolic disorders. Hamostaseologie. 2007; 27: 282–9.
- Egan G, Hughes CA, Ackman ML. Drug interactions between antiplatelet or novel oral anticoagulant medications and antiretroviral medications. The Annals of pharmacotherapy. 2014; 48: 734–40.
- Fachinformation Xarelto 2014. Available from: <http://www.swissmedicininfo.ch>.
- Kubitzka D, Becka M, Mueck W, Zuehlsdorf M. Safety, tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rivaroxaban – an oral, direct factor Xa inhibitor – are not affected by aspirin. Journal of clinical pharmacology. 2006; 46: 981–90.
- Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor xa inhibitors in development. Clinical pharmacokinetics. 2009; 48: 1–22.
- Fachinformation Eliquis 214. Available from: <http://www.swissmedicininfo.ch>.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation.

- The New England journal of medicine. 2011; 365: 981 – 92.
19. Kohler GI, Bode-Boger SM, Busse R, Hoopmann M, Welte T, Boger RH. Drug-drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*. 2000; 38: 504 – 13.
 20. Ohlmeier C, Mikolajczyk R, Haverkamp W, Garbe E. Incidence, prevalence, and antithrombotic management of atrial fibrillation in elderly Germans. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2013; 15: 1436 – 44.
 21. Kreidy R. Influence of acquired and genetic risk factors on the prevention, management, and treatment of thromboembolic disease. *International journal of vascular medicine*. 2014; 2014: 859726.
 22. Blas-Chatelain C, Chauvelier S, Foti P, Debure C, Hanon O. [Risk factors of serious bleeding among ambulatory patients taking antivitamin K aged 75 and over]. *Journal des maladies vasculaires*. 2014; 39: 169 – 77.
 23. Sanchez-Garrido Escudero R, Molina Casado MP, Rodriguez Idigoras MI, Martinez Gonzalez JL, Escolar Castellon JL. [Pharmacological interactions in patients treated with oral anticoagulants in a rural health area]. *Atencion primaria/Sociedad Espanola de Medicina de Familia y Comunitaria*. 2006; 38: 427 – 32.
 24. Junius-Walker U, Theile G, Hummers-Pradier E. Prevalence and predictors of polypharmacy among older primary care patients in Germany. *Family practice*. 2007; 24: 14 – 9.
 25. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Forster K, Ebertz F, Rollig D, Schreier T, et al. Safety of switching from vitamin K antagonists to dabigatran or rivaroxaban in daily care – results from the Dresden NOAC registry. *British journal of clinical pharmacology*. 2014; 78: 908 – 17.
 26. Stollberger C, Finsterer J. Concerns about the use of new oral anticoagulants for stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation. *Drugs & aging*. 2013; 30: 949 – 58.
 27. Charfi R, El Aidli S, Zaiem A, Kastalli S, Srairi S, Daghfous R, et al. Adverse drug reactions in older adults: a retrospective study from pharmacovigilance. *Therapie*. 2012; 67: 471 – 6.
 28. George JN, Shattil SJ. The clinical importance of acquired abnormalities of platelet function. *The New England journal of medicine*. 1991; 324: 27 – 39.
 29. Scharf RE. Drugs that affect platelet function. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2012; 38: 865 – 83.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Lukas Graf
Zentrum für Labormedizin
Frohbergstraße 3
9001 St. Gallen
lukas.graf@zlmsg.ch