

## Bezeichnung

Apixaban

## Synonym

Kein

## Handelsname

Eliquis®

## Pathophysiologie

Als Faktor Xa-Inhibitor hat Apixaban (Eliquis®) den gleichen Wirkungsmechanismus wie [Rivaroxaban](#). Apixaban besitzt eine vorhersagbare und lineare Pharmakakinetik in den Dosierungen von 2,5 bis 25 mg. Nach einer schnellen Resorption wird die maximale Plasmakonzentration (C<sub>max</sub>) rund 3 Stunden nach der oralen Gabe erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt bei etwa 60%. Die Plasmaproteinbindung mit überwiegender Bindung an Albumin ist hoch und beträgt etwa 90%. Apixaban hat multiple Metabolisierungswege: die Substanz wird überwiegend CYP3A4-abhängig durch O-Demethylierung, Hydroxylierung und Sulfatierung des hydroxylierten O-de methyl-Apixaban in der Leber umgesetzt. Ein geringerer Anteil wird CYP-unabhängig in der Leber sowie renal (ca. 25%) metabolisiert.

Apixaban ist darüber hinaus Substrat der Transportproteine P-Glykoprotein und des „Breast Cancer Resistance Protein“. Ein Großteil der Substanz wird unverändert ausgeschieden. Die durchschnittliche terminale Halbwertszeit beträgt 8 – 15 Stunden (1). Der Einfluss auf die Gerinnungsteste ist identisch wie bei [Rivaroxaban](#). Im Gegensatz zu Rivaroxaban beeinflusst die Nahrungsaufnahme nicht die (schnelle) Absorption (2). Die übliche Dosierung ist 2 mal 2,5 mg bis 2x 5 mg bzw. 10 mg/Tag.

Neben der Thromboseprophylaxe bei Vorhofflimmern ist Apixaban zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen zugelassen.

## Indikation

Überwachung der Therapie mit Apixaban.

## Präanalytik

Probentransport und Abnahme:

Siehe hierzu die [Informationen](#) auf der Homepage der Zentralen Einrichtung Klinische Chemie.

Siehe auch bei [Rivaroxaban](#).

### Einflussfaktoren:

Fortgeschrittene Nieren- und Leberinsuffizienz:

- Für dialysierte Patienten oder Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15ml/min wird die Gabe von Apixaban nicht empfohlen. Patienten mit Serum-Kreatinin > 133µmol/l die über 80 Jahre alt sind oder ein Körpergewicht < = 60 kg haben, sollten die niedrige Dosierung von 2 mal 2,5mg Apixaban/Tag erhalten (Fachinformation).
- Die Anwendung von Apixaban wird bei Patienten mit schwerer Leberfunktion nicht empfohlen. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen Stadium [Child-Pugh A](#) oder [B](#) kann Apixaban mit Vorsicht angewendet werden (Fachinformation). Bei Patienten mit erhöhten Leberenzymen (ALT/AST > 2-fache des Referenzwertes) sollte Apixaban mit Vorsicht angewendet werden.

### Inhibitoren von CYP3A4 und P-gp:

Die gleichzeitige Anwendung von Apixaban und Ketoconazol (400 mg einmal täglich), einem starken Inhibitor von CYP3A4 und P-gp, führte zu einer Erhöhung der mittleren AUC von Apixaban um das 2-fache und der mittleren C<sub>max</sub> um das 1,6-fache.

Die Anwendung von Eliquis wird bei Patienten mit gleichzeitiger systemischer Therapie mit starken Inhibitoren von CYP3A4

und P-gp, wie Azol-Antimykotika (z.B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol) und HIV-Protease-Inhibitoren (z.B. Ritonavir) nicht empfohlen.

Bei Wirkstoffen mit mäßiger Hemmwirkung auf CYP3A4 und/oder P-gp (z.B. Diltiazem, Naproxen, Amiodaron, Verapamil, Quinidin) ist zu erwarten, dass sie die Plasmakonzentration von Apixaban in geringerem Maße erhöhen. So führte Diltiazem (360mg einmal täglich), das als mäßiger CYP3A4- und als schwacher P-gp-Inhibitor gilt, zu einer Erhöhung der mittleren AUC von Apixaban um das 1,4-Fache und zu einer Erhöhung der C<sub>max</sub> um das 1,3-Fache. Naproxen (500mg, Einmaldosis), ein Inhibitor von P-gp, aber nicht von CYP3A4, führte zu einer Erhöhung der

mittleren AUC um das 1,5-Fache bzw. zu einer Erhöhung der mittleren Cmax um das 1,6-Fache. Bei gleichzeitiger Anwendung von Apixaban mit weniger starken Inhibitoren von CYP3A4 und/oder P-gp ist daher keine Dosisanpassung erforderlich.

#### **Induktoren** von CYP3A4 und P-gp:

Die gleichzeitige Anwendung von Apixaban und Rifampicin, einem starken Induktor von CYP3A4 und P-gp, führte zu einer Verminderung der mittleren Apixaban-AUC um 54% und der mittleren Apixaban-Cmax um 42%. Die gleichzeitige Anwendung von Apixaban mit anderen starken CYP3A4- und P-gp-Induktoren (z.B. Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut) kann ebenfalls zu reduzierten Plasmakonzentrationen von Apixaban führen.

Während der gleichzeitigen Behandlung mit solchen Wirkstoffen ist keine Dosisanpassung von Apixaban erforderlich, dennoch sollten starke CYP3A4- und P-gp-Induktoren mit Vorsicht gleichzeitig angewendet werden. (4)

#### **Einheit**

µg/l

#### **Probenmaterial**

**Citrat-Plasma**, entnommen mit Standard-Probenentnahmeröhrchen:



#### **Referenzbereiche**

Für Apixaban sind noch keine eindeutigen Empfehlungen für Abnahmezeitpunkt, Zielkonzentrationen und Anpassung bei Niereninsuffizienz erhältlich.

Die Tal- zu Spitzenkonzentrationen schwanken zwischen 1:5 und 1:10.

Bei **Spitzenkonzentrationen** zwischen 250 bis 500 µg/l dürfte das Blutungsrisiko steigen, zur Thromboseprophylaxe scheinen Konzentrationen um 150 µg/l auszureichen. Bei der Gabe von 10 mg Apixaban sind bei nierengesunden Spitzenkonzentrationen (3 Stunden nach Einnahme) um 150 µg/l zu erwarten (Literatur 2).

Quick und aPTT werden von Apixaban verlängert, sind aber nicht für ein Monitoring geeignet. In therapeutischer Konzentration fällt nur eine mäßige Verlängerung der aPTT auf (um 40 Sekunden) (2).

Bei der Gabe von 2 mal 10 mg Apixaban wurde nach 9 Tagen Talspiegel von 111-145 µg/l erreicht (Literatur 3).

Erwartete Apixaban-Konzentrationen im Steady-State (ARISTOTLE-Studie)

	<b>Apixaban Cmax (ng/ml) Median 5/95% Perzentilen</b>	<b>Apixaban Cmin (ng/ml) Median 5/95% Perzentilen</b>
2,5 mg zweimal täglich	123 (69; 221)	79 (34; 162)
5 mg zweimal täglich	171 (91; 321)	103 (41; 230)

**Bitte beachten Sie hierzu auch die Merkblätter des Uniklinikum Ulm zu den DOAK**

[Bitte hier klicken.](#)

#### **Methode/Meßverfahren/Gerät**

Chromogener anti-Xa-Test Choamatic-Heparin auf dem Gerät BCS der Firma Siemens. Kalibration mit Apixaban.

#### **Analysenfrequenz**

Rund um die Uhr.

## Literatur/Quelle der Referenzbereiche

1. N. Gassanov, E. Caglaya, F. Er1. Apixaban: Pharmakologie und klinisches Wirkprofil. Dtsch. Med. Wochenzeitschrift. 2012: 137: 138- 141.
2. Charles Frost, Jessie Wang, Sunil Nepal, Alan Schuster, Yu Chen Barrett, Rogelio Mosqueda-Garcia, Richard A. Reeves & Frank LaCreta A. Apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor: single dose safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and food effect in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. 2012 / 75:2 / 476–487.
3. Yimin Cui, Yan Song, Jessie Wang, Zhigang Yu,, Alan Schuster, Yu Chen Barrett, Charles Frost . Single- and multiple-dose pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in healthy Chinese subjects. Clinical Pharmacology: Advances and Applications 2013:5 177–184
4. Fachinformation Eliquis® 2,5 mg Filmtablette 013064-3458 April 2014.