

Marlene Schaumäker

Dr. med.

## **Pharmakokinetik und Interaktionen von gemeinsam verabreichten mikrodosierten Faktor-Xa-Inhibitoren Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban**

Fach: Klinische Pharmakologie

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Gerd Mikus

Die Faktor Xa-Inhibitoren Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban gewinnen als orale Antikoagulantien in den letzten Jahren Bedeutung in der Prophylaxe und Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen. Bisherige Erkenntnisse über ihre Eliminationswege zeigen Potential für diverse Medikamenteninteraktionen auf, so werden alle drei Faktor Xa-Inhibitoren zu einem gewissen Teil über Cytochrom-P450-Enzyme und P-Glykoprotein-abhängig metabolisiert. Einige dieser Interaktionen wurden bereits für jeden der drei Faktor Xa-Inhibitor einzeln untersucht. Der Ansatz der Mikrodosierung bietet die Möglichkeit, alle drei Faktor Xa-Inhibitoren sowie mögliche Interaktionen gleichzeitig zu untersuchen, ohne dabei ein erhöhtes Blutungsrisiko einzugehen. Das Ziel der Studie und dieser daraus resultierenden Arbeit war, die pharmakokinetischen Eigenschaften von gemeinsam in Mikrodosis (kumulativ 100 µg) verabreichtem Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban zu untersuchen sowie die bereits gezeigten Einflüsse des potenten Cytochrom-P450 3A- und P-Glykoprotein-Inhibitors Ketoconazol auf jeden der drei Faktor Xa-Inhibitoren in therapeutischer Dosierung in Mikrodosierung zu reproduzieren. Weiterhin untersuchte sie den bisher noch nicht bekannten Einfluss von Voriconazol, einer Einmalgabe Rifampicin und Cobicistat auf die drei Faktor Xa-Inhibitoren. Mittels des etablierten CYP3A-Marker-Substrats Midazolam wurde der Einfluss der vier Interaktionsmedikamente auf die CYP3A-Aktivität überprüft und schließlich der Einfluss der gemeinsam verabreichten mikrodosierten Faktor Xa-Inhibitoren auf die Gerinnungsparameter INR und aPTT.

Alle drei Faktor Xa-Inhibitoren zeigten nach gemeinsamer mikrodosierter Verabreichung ähnliche pharmakokinetische Eigenschaften wie in bereits in therapeutischen Dosen publiziert. Ketoconazol erhöhte die Plasmakonzentration aller drei Faktor Xa-Inhibitoren signifikant mit AUC-Ratios von 2.27 (Rivaroxaban), 1.9 (Apixaban) und 2.35 (Edoxaban), diese liegen in einem ähnlichen Bereich wie die für therapeutische Dosen bereits evaluierten AUC-Ratios. Eine lineare Pharmakokinetik der Faktor Xa-Inhibitoren bis in den mikrodosierten Bereich ist daher wahrscheinlich. Voriconazol führte ebenfalls zu einer erhöhten Exposition von Rivaroxaban und Apixaban, nicht jedoch von Edoxaban, da es im Gegensatz zu Ketoconazol P-Glykoprotein nicht beeinflusst. Eine Einmalgabe von Rifampicin führte zwar zu einer erhöhten Exposition vor allem von Apixaban und Edoxaban, ohne jedoch die renale Clearance signifikant zu beeinflussen. Es ist davon auszugehen, dass die Wirkung von Rifampicin als Einmalgabe primär auf die intestinalen P-Glykoprotein-Transporter wirkt und dadurch die Bioverfügbarkeit erhöht. Cobicistat führte bei allen drei Faktor Xa-Inhibitoren zu einer erhöhten Plasmakonzentrationen in vergleichbarem Ausmaß wie Ketoconazol, da beide

Interaktionsmedikamente potente CYP3A- und P-Glykoprotein-Inhibitoren sind. Ketoconazol, Voriconazol und Cobicistat führten wie erwartet zu einer stark erhöhten Exposition von Midazolam. Sogar für Rifampicin ließ sich eine leichte Cytochrom-P450 3A-Inhibition nachweisen, da Rifampicin ebenfalls ein Substrat dieses Enzyms ist. Die gemeinsame Gabe von mikrodosiertem Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban führte zu einem signifikanten, wenn auch klinisch nicht relevanten Anstieg der Gerinnungsparameter INR und aPTT.

Zusammenfassend eignet sich der Ansatz sehr gut, die drei Faktor Xa-Inhibitoren Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban gemeinsam in mikrodosierter Form zu verabreichen, um deren pharmakokinetische Eigenschaften sowie mögliche Medikamenteninteraktionen gleichzeitig in einer Studie zu untersuchen, ohne dabei ein erhöhtes Risiko einzugehen. Das öffnet den Weg für weitere Untersuchungen, auch in vulnerablen Patientengruppen.