

Direkte orale Antikoagulanzen (DOAKs)

Beim Einsatz von DOAKs sind in der Laboranalytik spezifische Besonderheiten beim Monitoring und in der Thrombophilie-Diagnostik zu beachten.

Klinischer Hintergrund

Seit einigen Jahren stehen neue direkte orale Antikoagulanzen (NOAK bzw. DOAK) zur Verfügung, die aufgrund ihrer kontinuierlichen Zulassungserweiterung immer breitere Anwendung finden.

Generell gilt, dass eine Interpretation von Laborwerten zur Gerinnungsdiagnostik unter Antikoagulanzen nur möglich ist, wenn ihre Medikation, ihre Dosierung und der Abnahmezeitpunkt in Abhängigkeit von der Applikationszeit bekannt sind. Der Einfluss von Antikoagulanzen auf die Labortestsysteme ist unterschiedlich und kann innerhalb des gleichen Testes zwischen den Reagenzien schwanken.

Eine Überwachung der Gerinnungswirkung ist bei Einnahme von DOAKs in der Regel nicht notwendig, dennoch kann es in speziellen klinischen Situationen erforderlich sein, Aktivitätsbestimmungen durchzuführen. Die Einnahme beeinflusst zahlreiche Gerinnungswerte.

Damit diese Ergebnisse richtig interpretiert werden können, sind Kenntnisse über die zum Teil erheblichen Auswirkungen der Substanzen auf die unterschiedlichen Testsysteme und die Mitteilung einer entsprechenden Therapie an das Labor unabdingbar.

Den Vorteilen der neuen Substanzen wie orale Verabreichung, relativ kurze Halbwertszeit, feste Dosierung, in der Regel kein Therapiemonitoring stehen die Nachteile, insbesondere noch wenig Erfahrung, kein spezifisches Antidot, komplexe Dosisschemata und vor allem die äußerst hohe Empfindlichkeit der Gerinnungs-Globalteste und der meisten Spezialgerinnungsanalyten gegenüber.

Im Gegensatz zu den „alten“ Antikoagulanzen können die Absolutwerte der Globalteste unter den DOAKs nicht im Sinne einer klinischen Wirkungskorrelation oder eines Blutungsrisikos interpretiert werden. Gerade die sehr hohe Empfindlichkeit gerinnungsphysiologischer Labormethoden, die von den niedermolekularen Heparinen nicht bekannt ist, macht eine enge Kommunikation zwischen Einsender und Labor notwendig, um Fehlinterpretationen und in weiterer Folge Fehltherapien zu vermeiden.



Aktivitätsbestimmungen und Medikamentenspiegel

Für alle DOAKs stehen spezifische Testsysteme zur Verfügung. So können für Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban kalibrierte Anti-Xa-Aktivitäts-Teste bzw. eine verdünnte Thrombinzeit-Messung für die Dabigatran-Bestimmung durchgeführt werden. Die Bestimmung der antikoagulatorischen Aktivität ist in der Regel für die meisten klinischen Fragestellungen ausreichend. Für spezielle Fälle sind auch direkte Medikamenten-Spiegel/therapeutisches Drug Monitoring durchführbar. Um den Unterschied zu veranschaulichen, sei das Beispiel der INR-Bestimmung (Aktivität) bei Marcumar®-Therapie erwähnt. Die Bestimmung des Phenprocoumon-Spiegels bleibt klinischen Ausnahmen (z.B. angeborener Faktor-VII-Mangel, Intoxikationen) vorbehalten.

Indikation

In folgenden klinischen Situationen kann es notwendig sein, ein Monitoring der Antikoagulanzen durchzuführen, zum Beispiel bei

- Verdacht auf Über- oder Unterdosierung bei Nierenfunktionsstörungen (Bestimmung im Talspiegel, d.h. direkt vor der nächsten Tabletteneinnahme)
- Ausgeprägtem Über- und Untergewicht
- Überprüfung der Patienten-Compliance
- Perioperativen/periinterventionellen Kontrollen zum Ausschluss eines Blutungsrisikos
- Blutungen oder Thrombosen unter der Therapie

Im Talspiegel gemessene Grenzwerte, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert sind, sind bislang nur für Dabigatran bekannt.

Einflüsse auf Gerinnungsmethoden

Die aufgeführten Einflüsse im Peak-Spiegel (bzw. für Apixaban im therapeutischen Bereich) sind in ihrer Ausprägung abhängig von den im Labor verwendeten Methoden und sind nicht übertragbar.

Gerinnungstest	Rivaroxaban	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban
Quick/INR	↓/↑	↓/↑	↔	↓/↑
aPTT	↑	↑	↔	↑
Fibrinogen	↔	↔	↔*	↔*
Fibrinogen abgeleitet	↑	↑	↔*	↑*
Thrombinzeit	↔	↑↑	↔*	↔*
D-Dimere	↔	↔	↔*	↔*
Faktor VIII	↓	↓↓	↓*	↓*
Faktoren IX, XI, XII	↓↓	↓↓	↓*	↓↓*
Faktoren II, V, VII, X	↓	↓	↓*	↓*
Faktor XIII	↔	↔	↔*	↔*
Antithrombin-Aktivität (Xa-basiert)	↑	↔	↑	↑*
Protein-C-Aktivität	↔	↔	↔	↔*
Protein-S-Aktivität	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑*
Protein-S-Antigen, frei	↔	↔	↔	↔*
Lupus Antikoagulans	↑↑ (falsch pos.)	↑↑	↔	↑↑*
Von-Willebrand-Faktor-Antigen/-Aktivität	↔	↔	↔*	↔*
APC-Resistenz	↑ (falsch neg.)	↑	↑*	↑*

modifiziert nach Lit.: Roche Diagnostics; *vorläufige eigene Einschätzung, entsprechende Literatur noch nicht vorhanden

Befundbewertung

Einflüsse auf Gerinnungsmethoden

Die Beeinflussung hängt, neben der eingesetzten Substanz, vom zeitlichen Abstand zwischen der letzten Einnahme und der Blutentnahme, von der Dosierung, aber auch vom verwendeten Testsystem ab.

So können mit der gleichen Probe in verschiedenen Laboren, z.B. unterschiedliche aPTT-Werte erzielt werden.

Aus der Übersicht lässt sich ableiten, dass zur Vermeidung von Fehlinterpretationen bei Gerinnungsanalysen Angaben über den Wirkstoff, die Dosis und den Zeitpunkt der letzten Einnahme zwingend notwendig sind.

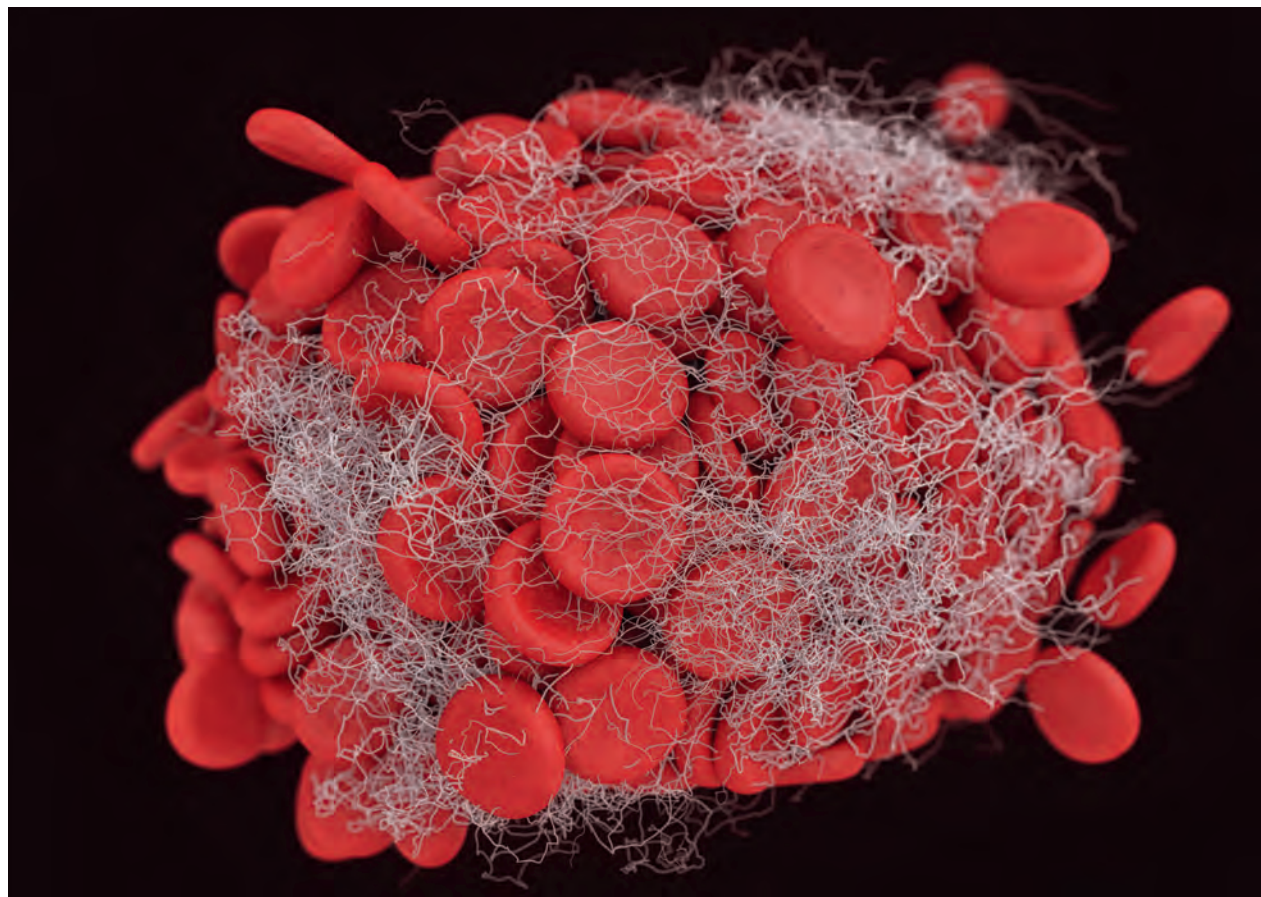
Bei einer Gerinnungsanalyse, die die tatsächliche Gerinnungsfunktion ohne Einfluss der Antikoagulanzen widerspiegeln soll, sollte die Probe direkt vor der nächsten Tabletteneinnahme oder besser nach einer Einnahmepause, die mindestens 3-4 Halbwertszeiten (entspricht 2-3 Tage) betragen sollte, erfolgen. Im Einzelfall können die Bestimmungen unter niedermolekularen Heparinen bei Risikopatienten erfolgen.

Medikamenten-Einflüsse

Im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten ist die Nahrungsmittel-Interaktion gering. Allerdings sollten ebenso zahlreiche Medikamenten-Einflüsse berücksichtigt werden.

So führen starke Inhibitoren von CYP3A4 und P-Glykoprotein (P-Gp) zur Erhöhung der Plasmaspiegel mit einem resultierenden erhöhten Blutungsrisiko. Zu den starken Inhibitoren von CYP3A4 und P-Gp gehören Azol-Antimykotika (z.B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol) und HIV-Protease-Inhibitoren (z.B. Ritonavir). Eine weniger starke Erhöhung der Plasmaspiegel wird durch häufig verwendete Medikamente wie die Antiarrhythmika Amiodaron und Chinidin, Clarithromycin/Erythromycin (Dabigatran, Rivaroxaban) und die Immunsuppressiva Cyclosporin und Tacrolimus (Dabigatran, Rivaroxaban) verursacht. Im Gegensatz dazu senken starke Induktoren wie Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital und Johanniskraut den Plasmaspiegel, was zu einer verminderten antithrombotischen Wirkung führen kann.

Dosierungsanpassungen bei gleichzeitiger Einnahme dieser Medikamente werden nicht empfohlen, da es aktuell keine ausreichenden Daten dafür gibt. Ebenso kann eine Dosisanpassung anhand des Plasmaspiegels nicht empfohlen werden.



Präanalytik

Die Blutabnahme sollte in der Regel vor der nächsten Einnahme des Präparates (Talspiegel) erfolgen, d.h. bei einmaliger täglicher Gabe: 20–24 Std. nach letzter Einnahme, bei zweimaliger täglicher Gabe: 10–16 Std. nach letzter Einnahme.

Wichtiger Hinweis

Bei Einsendungen zur Überprüfung der antikoagulatorischen Wirkung muss die Aktivität mit der Angabe des Präparate- oder Wirkstoff-Namens (z. B. Eliquis®-Aktivität oder Rivaroxaban-Aktivität) angefordert werden.

Zur Vermeidung von Fehlinterpretationen sind bei Gerinnungsanalysen Angaben über den Wirkstoff, die Dosis und den Zeitpunkt der letzten Einnahme zwingend notwendig.

Hinweise zu Präanalytik und Abrechnung

Probenmaterial	1 ml Citrat-Plasma				
Probentransport	Standardtransport, tiefgefroren bei Transportdauer > 4 Std.				
Methode	Photometrie, Koagulometrie				
	EBM		GOÄ	1-fach	1,15-fach
Rivaroxaban-Aktivität	32208	€ 19,20	A3939	€ 26,81	€ 30,83
Apixaban-Aktivität	32208	€ 19,20	A3939	€ 26,81	€ 30,83
Dabigatran-Aktivität	32208	€ 19,20	A3939	€ 26,81	€ 30,83
Edoxaban-Aktivität	32208	€ 19,20	A3939	€ 26,81	€ 30,83
Budgetbefreiungsziffer	32015				

Autor:

Dr. med. Susanne Adam, Limbach Gruppe

Literatur:

1. Roche Diagnostics 2010 in Zusammenarbeit mit Frau Prof. Dr. Lindhoff-Last und Herrn PD Dr. Peetz: Die Einflüsse von Antikoagulanzen auf Routine- und Spezialdiagnostik im Gerinnungslabor.
2. Mani et al.: Rivaroxaban differentially influences ex vivo global coagulation assays based on the administration time. *Thromb Haemost* 2011; 106: 156–164.
3. Mani et al.: Ex vivo effects of low-dose-rivaroxaban on specific coagulation assays. *Thromb Haemost* 2013, 109: 127–136.
4. Hillarp et al.: Effects of the oral, direct factor xa inhibitor rivaroxaban on commonly used coagulation assays. *J. Thromb Haemost* 2011; 9: 133–9.
5. Lindahl et al.: Effects of dabigatran on coagulation assays. *Thromb Haemost* 2011; 105: 371–378.
6. Halbmayer et al.: Interference of the new oral anticoagulant dabigatran with frequently used coagulation tests. *Clin Chem Lab Med* 2012; 50(9): 1601–5.
7. Hillarp et al.: Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor apixaban on routine coagulation assays and anti-FXa assays. *J. Thromb Haemost* 2014; 12: 1545–1553.
8. Wolzt et al.: Effect of edoxaban on markers of coagulation in venous and shed blood compared with fondaparinux. *Thromb Haemost* 2011; 105: 1080–1090.
9. Fachinformationen Xarelto® 12/2014, Pradaxa® 12/2014, Eliquis® 07/2014, Lixiana® 07/2015.

Stand: August/2015

Ihr Ansprechpartner:
Dr. med. Sabine Drache
Ärztliche Leitung Hämostaseologie
 E-Mail: info@labor-gaertner.de
 Telefon: +49 751 502 269