



Einfluss neuer direkter oraler Antikoagulanzen (DOAC) auf Gerinnungsanalysen

Hintergrund

2008 wurden eine Reihe neuer Wirkstoffe eingeführt, die als neue oder direkte orale Antikoagulanzen (NOAK bzw. DOAK) bezeichnet werden, und die aufgrund ihrer kontinuierlichen Zulassungserweiterung immer breitere Anwendung finden.

Es kann zwischen zwei Wirkprinzipien unterschieden werden: zum einen der direkte Thrombin-Hemmer Dabigatran (Pradaxa®) und zum anderen die Faktor-Xa-Hemmer Rivaroxaban (Xarelto®), Apixaban (Eliquis®) und Edoxaban (Lixiana®).

Da es nur für Dabigatran mit Idarucizumab ein Antidot gibt, ergeben sich dringende Fragen zum Verfahren in Notfallsituationen und nach dem Stellenwert der in der Routine und Notfallsituation verfügbaren Gerinnungstests (1, 4).

Dabigatran hemmt direkt Thrombin (Faktor IIa) und beeinflusst deshalb viele Thrombin-basierte funktionelle Gerinnungsanalysen („Clotting-Teste“). Es führt z. B. zu einer erheblichen Verlängerung der aPTT und der Thrombinzeit. Aber auch der „Quick-Wert“ (Prothrombinzeit) kann in geringerem Maße zu niedrig, der INR zu hoch gemessen werden.

Die Faktor Xa-Inhibitoren führen zu falsch erniedrigten Quick- und erhöhten INR-Ergebnissen. In geringerem Ausmaß kann aber auch die aPTT verlängert werden. Am wenigsten beeinflusst Apixaban die Globalteste.

Je nach Messprinzip werden von diesen Medikamenten auch viele andere Gerinnungsanalysen gestört, insbesondere bei therapeutischer aber auch bei prophylaktischer Dosis (3). Die gängigen Gerinnungsteste sind aber nicht aus-reichend für ein Therapiemonitoring geeignet. Eine Übersicht über die zu erwartenden Effekte

ist auf Seite 2 tabellarisch zusammengefasst.

Vorgehen vor operativen Eingriffen:

Aufgrund der häufigen Beeinflussung durch die DOAK ist ein noch von manchen Operateuren gewünschter „präoperativer Gerinnungsstatus“ mit Quick und aPTT bei DOAK-Patienten sinnlos, da ein „pathologisches“ Testergebnis zu erwarten ist und nur die korrekte Einnahme durch den Patienten dokumentiert. Bei etwaigen Notfalleingriffen sprechen eine normale Thrombinzeit bei Dabigatran und normale aPTT- und Quick-Werte bei bei Dabigatran und Faktor Xa-Inhibitoren jenseits von 3-4 Stunden nach Einnahme gegen ein klinisch relevantes Blutungsrisiko (4).

Ein bei Phenprocoumon (Marcumar®) häufig notwendiges „Bridging“ (präoperative Umstellung auf Heparin) kann bei den DOAK aufgrund der kurzen Halbwertszeiten entfallen: je nach Eingriff wird das Präparat einfach 12-48 Stunden vor Eingriff abgesetzt und nach Op ebenfalls situationsabhängig nach 8-72 Stunden wieder angesetzt (4).

Hinweise zu Blutungskomplikationen sind u.a. im Deutschen Ärzteblatt aufgeführt (1, 4).

Fazit:

Viele Analysenergebnisse werden in Abhängigkeit von Untersuchungsmethode und Testreagenz in unterschiedlichem Ausmaß verfälscht. Die auftretenden Störeffekte sind daher nicht generell von Labor zu Labor vergleichbar! Grundsätzlich unbeeinflusst bleiben Analysenergebnisse, wo eine Konzentration mittels Immunoassays ermittelt wird: dies betrifft die D-Dimere und das von-Willebrand-Faktor-Antigen.



Monitoring:

Ein routinemäßiges Monitoring ist bei den DOAK nicht vorgesehen. Für diese Medikamente gibt es für Notfall- und Sondersituationen spezielle für das Monitoring geeignete Untersuchungen, die allerdings nicht in jedem Labor zur Verfügung stehen. Für Dabigatran steht eine modifizierte „verdünnte“ Thrombinzeit zur Verfügung. Das Monitoring der Faktor Xa-Inhibitoren basiert auf einer für das jeweilige Medikament kalibrierten Anti-Xa-Messung. Je nach Fragestellung sollte die Blutentnahme vor Einnahme des Medikaments (Talspiegel zum Ausschluss einer Kumulation/Überdosierung) oder 2-4 Stunden nach Einnahme (Peakspiegel zum Wirksamkeitsnachweis) erfolgen. Für die Untersuchungen benötigen wir Citrat-Blut,

bitte notieren Sie auf dem Überweisungsschein: Dabigatran- bzw. Rivaroxaban-, Apixaban- oder Edoxaban-Monitoring.

Literatur:

1. Neue direkte Orale Antikoagulanzen: Was im Notfall zu beachten ist. Steiner, T., Dtsch Arztebl 2012; 109 (39): A-1928
2. Der Gerinnungsimpuls. Der aktuelle Ratschlag zur Gerinnungsdiagnostik; Prof. Dr. E. Lindhoff-Last, Editorial, 2012 Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Ausgabe 1/2012
3. Die Einflüsse von Antikoagulanzen auf Routine- und Spezialdiagnostik im Gerinnungslabor; Fr. Prof. Dr. E. Lindhoff-Last und Herrn PD Dr. D. Peetz. 2010 Roche Diagnostics
4. Direkte orale Antikoagulanzen in der traumatologischen Notaufnahme. Maegle et al. Dtsch Arztebl Int 2016; (35-36): 575-82

Möglicher Einfluss von direkten oralen Antikoagulanzen (Prophylaxe) auf gängige Gerinnungsanalysen:

Hinweis: das Ausmaß der Beeinflussung hängt ab vom Zeitpunkt zwischen Tabletteneinnahme und Blutentnahme (Tabellenwert entspricht Ausmaß für Peakspiegel). Zudem gibt es aber zum Teil auch ausgeprägte Unterschiede in Abhängigkeit des Testherstellers (Reagenzieneinfluss)

Gerinnungstest	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
aPTT	↑/↑↑	↔/↑	↔	↔/↑
Quick	↓	↓	↔	↓
INR	↑	↑	↔	↑
Thrombinzeit	↑↑↑	↔	↔	↔
Fibrinogen nach Clauss	↔	↔	↔	↔
Faktor VIII Clotting Test	↓↓	↓	↓	↓
Faktoren IX, XI, XII	↓↓	↓/↓↓	↓	↓
Faktoren II, V, VII, X	↓	↓	↓	↓
Faktor XIII (chromogen)	↓	↔	↔	↔
Antithrombin (chromogen über Xa)	↔/↑	↑	↑	↑
D-Dimer	↔	↔	↔	↔
von-Willebrand-Faktor-Antigen	↔	↔	↔	↔
von-Willebrand-Faktor-Aktivität (früher Ristocetin-Co-Faktor)	↔	↔	↔	↔
Protein C (chromogen)	↔	↔	↔	↔
Protein S Aktivität	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
APC-Resistenz	↑ (falsch-neg.)	↑	↑	↑
Lupus-Antikoagulans	↑↑ (falsch-pos.)	↑↑	↔	↑↑