

Direkte orale Antikoagulanzen (DOAKs)

Aktivitätsbestimmungen und Medikamentenkonzentrationen

Klinischer Hintergrund

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

Den Vorteilen der neuen Substanzen (orale Verabreichung, relativ kurze Halbwertszeit, feste Dosierung, in der Regel kein Therapiemonitoring) stehen die Nachteile (komplexe Dosisschemata, zum Teil fehlende Dosisanpassungsempfehlungen, z. B. bei Polypharmazie, und vor allem die hohe Empfindlichkeit der Gerinnungsglobaltests und der meisten Spezialgerinnungsanalyten) gegenüber.

Damit die Ergebnisse der Gerinnungswerte 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. Im Gegensatz zu den „alten“ Antikoagulanzen (Marcumar, Heparin) können die Absolutwerte der Globaltests unter den DOAKs nicht im Sinne einer klinischen Wirkungskorrelation oder eines Blutungsrisikos interpretiert werden.

Gerade die 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.

Generell gilt, dass eine Interpretation von Laborwerten zur Gerinnungsdiagnostik unter Antikoagulanzen nur möglich ist, wenn die Medikation und deren Dosierung und der Einnahmezeitpunkt bekannt sind. Der Einfluss der einzelnen Antikoagulanzen auf die Labortestsysteme ist unterschiedlich und kann sogar innerhalb des gleichen Tests zwischen den Reagenzien schwanken [4-6].

Es besteht unter der Einnahme von DOAKs die Möglichkeit zur Neutralisierung der Medikamentenwirkung *in*

Das Wichtigste auf einen Blick

Beim Einsatz von DOAKs sind in der Laboranalytik spezifische Besonderheiten bei Spiegelkontrollen und in der Gerinnungsdiagnostik zu beachten.

Zur Vermeidung von Fehlinterpretationen sind bei Gerinnungsanalysen Angaben über den Wirkstoff, die Dosis und den Zeitpunkt der letzten Einnahme zwingend notwendig. Eine enge Kommunikation zwischen Labor und Einsender ist erforderlich.

vitro, sodass eine spezielle Gerinnungsdiagnostik auch unter fortgesetzter Gabe der Antikoagulanzen möglich ist [1].

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.

Aktivitätsbestimmungen und Medikamentenspiegel

Für alle DOAKs stehen spezifische Testsysteme zur Verfügung. So können für Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban kalibrierte Anti-Xa-Aktivitätstests bzw. eine Anti-IIa-Aktivität oder verdünnte Thrombinzeitmessung für die Dabigatran-Bestimmung durchgeführt werden [3]. Die Bestimmung der antikoagulatorischen Aktivität ist in der Regel für die meisten klinischen Fragestellungen ausreichend.

In speziellen Fällen können auch direkte Medikamentenkonzentrationen gemessen werden (Therapeutisches Drug Monitoring). Um den Unterschied zu veranschaulichen, sei das Beispiel der INR-Bestimmung bei Marcumar-Therapie erwähnt. Die Bestimmung des Phenprocoumon-Spiegels als direkter Medikamentenspiegel bleibt klinischen Ausnahmen (z. B. angeborener Faktor-VII-Mangel, Intoxikationen, artifiziellen Applikationen) vorbehalten.

Autorin:

Dr. med. Susanne Adam, Limbach Gruppe

Literatur:

1. Cox-Morton et al.: A diagnostic solution for haemostasis laboratories for patients taking direct oral anticoagulants using DOAC-Remove, Br J Haematol 2019; 187 (3): 377-385.
2. Douxfils et al.: Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians, J Thromb Haemost 2018; 16 (2): 209-219.
3. Gosselin et al.: An update on laboratory assessment for direct oral anticoagulants (DOACs), Int J Lab Hematol 2019; 41 Suppl. 1:33-39.
4. Gosselin et al.: Comparison of the effect of the anti-Xa direct oral anticoagulants apixaban, edoxaban, and rivaroxaban on coagulation assays, Int J Lab Hematol 2016; 38 (5): 505-513.
5. 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 (9): 1545-53.
6. Mani et al.: Rivaroxaban differentially influences ex vivo global coagulation assays based on the administration time, Thromb Haemost 2011; 106 (1): 156-64.
7. Rote-Hand-Brief zu Ondexxya (Andexanet alfa): Kommerzielle Anti-FXa-Aktivitätstests sind nach der Verabreichung von Andexanet alfa für die Messung der Anti-FXa-Aktivität ungeeignet, 17.06.2020.
8. Scheres et al.: Measurement of coagulation factors during rivaroxaban and apixaban treatment: Results from two crossover trials, Res Pract Thromb Haemost. 2018; 2 (4): 689-695.
9. Steffel et al.: The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J 2018; 39 (16): 1330-1393.
10. Van Blerk et al.: Influence of dabigatran and rivaroxaban on routine coagulation assays, Thromb Haemost 2015; 113 (1): 154-64.

Stand: Juli/2020

gerinnung@limbachgruppe.com

Herausgeber: © Limbach Gruppe SE – 07/2020_V3

Indikation

In folgenden klinischen Situationen kann es notwendig sein, eine Aktivitätsbestimmung der Antikoagulanzen durchzuführen, 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
- Polypharmazie

Befundbewertung

Im Talspiegel gemessene Grenzwerte, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert sind, sind bislang nur für Dabigatran bekannt. Daher kann eine Dosisanpassung anhand des Plasmaspiegels für die direkten Faktor-Xa-Hemmer nicht empfohlen werden, da es aktuell keine ausreichenden Daten dafür gibt [8].

Einflüsse auf Gerinnungsmethoden

Die aufgeführten Einflüsse im therapeutischen Bereich sind in ihrer Ausprägung abhängig von den im Labor verwendeten Methoden und sind nur bedingt übertragbar.

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

* Nach Literatur: 2-6, 9, 10

Im Einzelfall ist nach Rücksprache mit dem Labor eine Neutralisation der DOAKs möglich.

Medikamenteneinflüsse

Im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten ist die Nahrungsmittelinteraktion gering. Allerdings sollten zahlreiche Medikamenteneinflüsse berücksichtigt werden.

So führen häufig verwendete Medikamente wie etwa Amiodaron, Clarithromycin/Erythromycin und Azol-Antimykotika zu einer Erhöhung des Plasmaspiegels und zu einem damit verbundenen erhöhten Blutungsrisiko. Im Gegensatz dazu senken Medikamente wie z.B. Phenytoin und Johanneskraut den Plasmaspiegel, was zu einer verminderten antithrombotischen Wirkung führen kann. Aus diesen Gründen ist ggf. eine Dosisreduktion oder sogar eine Kontraindikation der gleichzeitigen Anwendung zu beachten.

Für weitere Informationen und praktische Handlungsempfehlungen verweisen wir auf die EHRA-Guidelines, die einen guten Überblick über weitere Medikamente inkl. interagierender Chemotherapeutika, Immunsuppressiva, Virostatika etc. bieten [9].

Wichtiger Hinweis

Bei Einsendungen zur Überprüfung der antikoagulatorischen Wirkung fordern Sie die Aktivität mit der Angabe des Präparate- oder Wirkstoffnamens (z.B. Eliquis-Aktivität oder Rivaroxaban-Aktivität) an.

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

Präanalytik

Die Blutentnahme 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. Nach Andexanet-alfa (Antidot)-Therapie kann es zu falsch hoher Anti-Xa-Aktivität kommen [7].

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	€ 17,66	A3939	€ 26,81	€ 30,83
Apixaban-Aktivität	32208	€ 17,66	A3939	€ 26,81	€ 30,83
Dabigatran-Aktivität	32208	€ 17,66	A3939	€ 26,81	€ 30,83
Edoxaban-Aktivität	32208	€ 17,66	A3939	€ 26,81	€ 30,83