

Einfluss neuer oraler Antikoagulanzen (NOAK) auf Gerinnungsanalysen

Seit 2008 sind verschiedene oral zu verabreichende Gerinnungsinhibitoren zur primären und sekundären Thromboembolie-Prophylaxe, zur Prophylaxe des Apoplex bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einige auch zur Therapie der tiefen Venenthrombose und Lungenembolie zugelassen worden: **Dabigatran (Pradaxa®)**, **Rivaroxaban (Xarelto®)** und **Apixaban (Eliquis®)**. Außer der oralen Verabreichung haben diese Medikamente den Vorteil der von Antithrombin unabhängigen Wirkung (Wirkmechanismen s. Rückseite) und einer guten Steuerbarkeit durch schnellen Wirkeintritt (Peakspiegel ca. 2 bis 4 Stunden nach Einnahme) und eine relativ kurze Halbwertszeit. Zudem ist anders als bei Cumarinen **in der Regel kein Therapiemonitoring erforderlich**. Künftig ist mit einem immer größeren Einsatz zu rechnen.

Dabigatran hemmt direkt Thrombin (Faktor IIa) und beeinflusst deshalb viele Thrombin-basierte funktionelle Gerinnungsanalysen („Clotting-Teste“). Es führt z. B. zu einer deutlichen Verlängerung der aPTT und erheblichen Thrombinzeitverlängerung. Aber auch der „Quick-Wert“ kann in geringerem Maße zu niedrig, die INR zu hoch gemessen werden. Da die in unserem Labor eingesetzte Antithrombin-Methode nicht thrombinabhängig ist, bleiben die AT-Ergebnisse auch unter Dabigatran valide.

Rivaroxaban und Apixaban sind direkte Faktor Xa-Inhibitoren und führen zu leicht erniedrigten Quick- und erhöhten INR-Ergebnissen. In geringerem Ausmaß kann aber auch die aPTT verlängert werden. Antithrombin-Ergebnisse werden bei Verwendung von Faktor Xa-basierten Testen falsch zu hoch ermittelt.

Je nach Messprinzip werden von den NOAK auch viele andere Gerinnungsanalysen gestört. Eine Übersicht über die in unserem Labor zu erwartenden Effekte ist auf der Rückseite tabellarisch zusammengefasst.

Die Anmerkungen gelten natürlich auch für andere schon seit längerem eingesetzte Medikamente, wie z. B. den Faktor IIa-Inhibitor **Argatroban (Argatra®)**, deren Anwendung sich aber auf wenige Indikationen (wie HIT II) im klin. Bereich beschränkt.

Fazit:

Viele Analyseergebnisse werden in Abhängigkeit von Untersuchungsmethode und Testreagenz in unterschiedlichem Ausmaß verfälscht. Die auftretenden Störeffekte sind daher nicht generell von Labor zu Labor vergleichbar! Abschließende Studienergebnisse stehen z. T. noch aus. Grundsätzlich unbeeinflusst bleiben Analyseergebnisse, die mittels Immunoassays ermittelt werden: dies betrifft im Labor 28 die D-Dimere und das von-Willebrand-Faktor-Antigen.

Literatur:

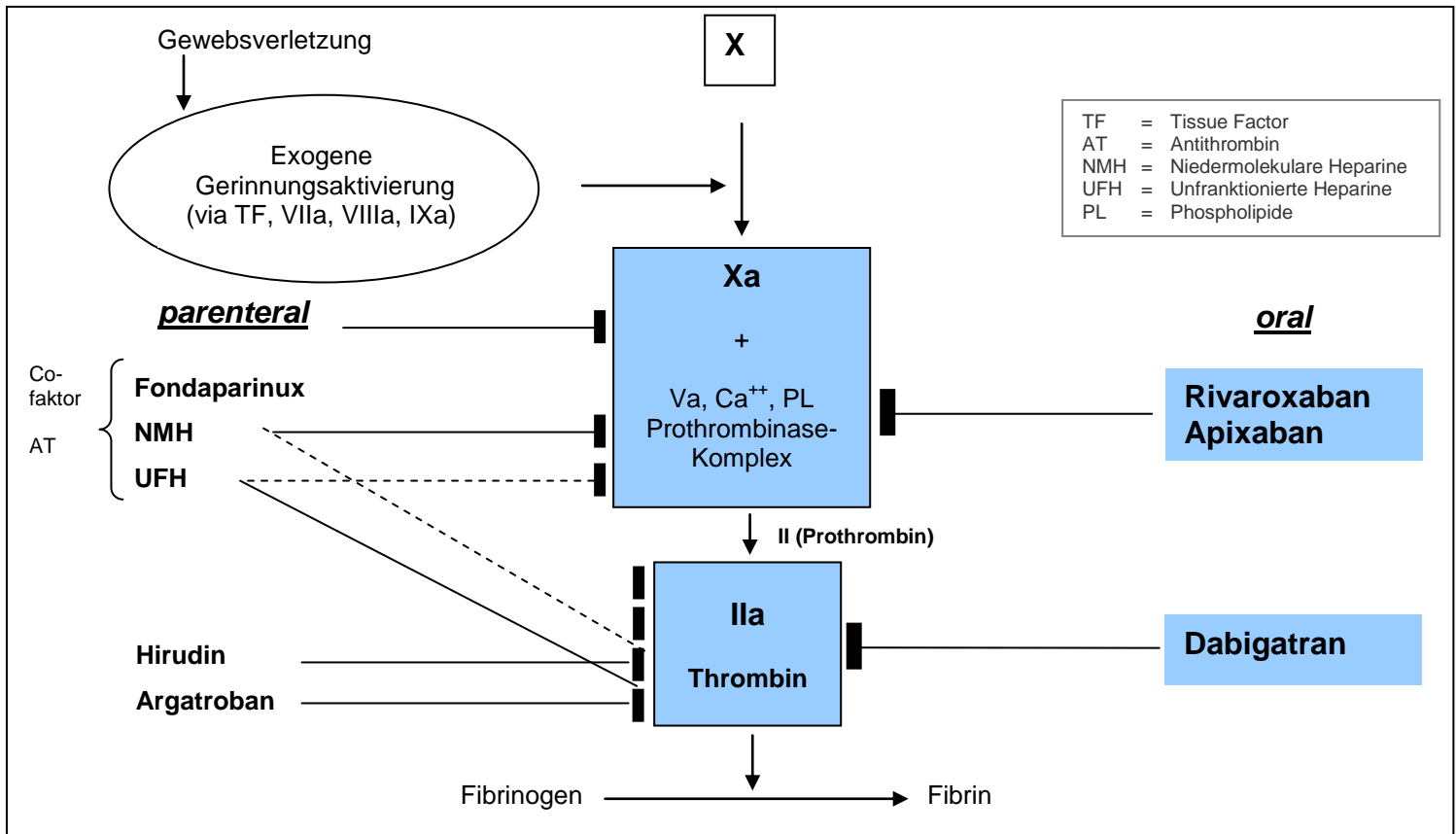
- aus Vortrag Frau Prof. Dr. E. Lindhoff-Last, Leiterin Schwerpunkt Angiologie/Hämostaseologie, Johann-Wolfgang-Goethe Universitätsklinikum Frankfurt a. M., Roche-Tage, Mannheim, 11.06.2010
- Die Einflüsse von Antikoagulanzen auf Routine- und Spezialdiagnostik im Gerinnungslabor, in Zusammenarbeit mit Fr. Prof. Dr. E. Lindhoff-Last und Herrn PD Dr. D. Peetz. 2010 Roche Diagnostics

Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban beeinflussen insbesondere im Spitzenspiegel ca. 1-4 Stunden nach Gabe Gerinnungsanalysen (siehe rückseitige Tabelle). **Die gängigen Gerinnungsteste sind aber nicht ausreichend für ein Therapiemonitoring geeignet.**

Um die Medikamentenkonzentration im Patientenplasma zu ermitteln, sind Spezialteste erforderlich, die für alle drei Medikamente im Labor 28 zur Verfügung stehen. Siehe dazu LaborInfo 186.

Sind spezielle Gerinnungsanalysen erforderlich (z. B. Thrombophilie-Parameter), sollte die BE im Talspiegel vor der nächsten Tabletteneinnahme erfolgen.

Angriffspunkte verschiedener Antithrombotika



Möglicher Einfluss auf die im Labor 28 durchgeführten gängigen Gerinnungsanalysen (abhängig von Dosis, Zeitpunkt der Blutentnahme, Untersuchungsmethode und Reagenz)

Gerinnungstest	Dabigatran	Rivaroxaban/Apixaban**	Einheit
aPTT	↑	↑	sec
Quick	↓	↓	%
INR	↑	↑	Ratio
Thrombinzeit	↑↑	↔	sec
Fibrinogen nach Clauss	↔ ↓	↔ ↓	mg/dl
Fibrinogen (Multifibren U)*	↓	↔	mg/dl
Faktor VIII Clotting-Test	↓	↓	%
Faktoren IX, XI, XII	↓	↓	%
Faktoren II, V, VII, X	↓	↓	%
Faktor XIII (chromogen)	↓	↔ vermutlich	%
Antithrombin (chromogen über Xa)	↔	↑	%
D-Dimer	↔	↔	µg/l
von-Willebrand-Faktor-Antigen	↔	↔	%
APCR	↑ vermutlich	↑ vermutlich	Ratio
Ristocetin-Co-Faktor	↔ vermutlich	↔ vermutlich	%
Protein C (chromogen)	↔	↔	%
Protein S (Clotting-Test)	↑	↑	%
Lupus-Antikoagulans	↑ (falsch pos.)	↑ (falsch pos.)	Ratio
PAI	↔ vermutlich	↔ vermutlich	U/ml

*derzeit im Labor 28 verwendete Methode, **Apixaban hat einen geringeren Einfluss auf die PTT, den Quickwert und das Lupus-antikoagulans als Rivaroxaban; die APCR bleibt bei üblichen Apixabanspiegeln i. d. R. unbeeinflusst (überarbeitete Tabelle 3/2016)