

# 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.

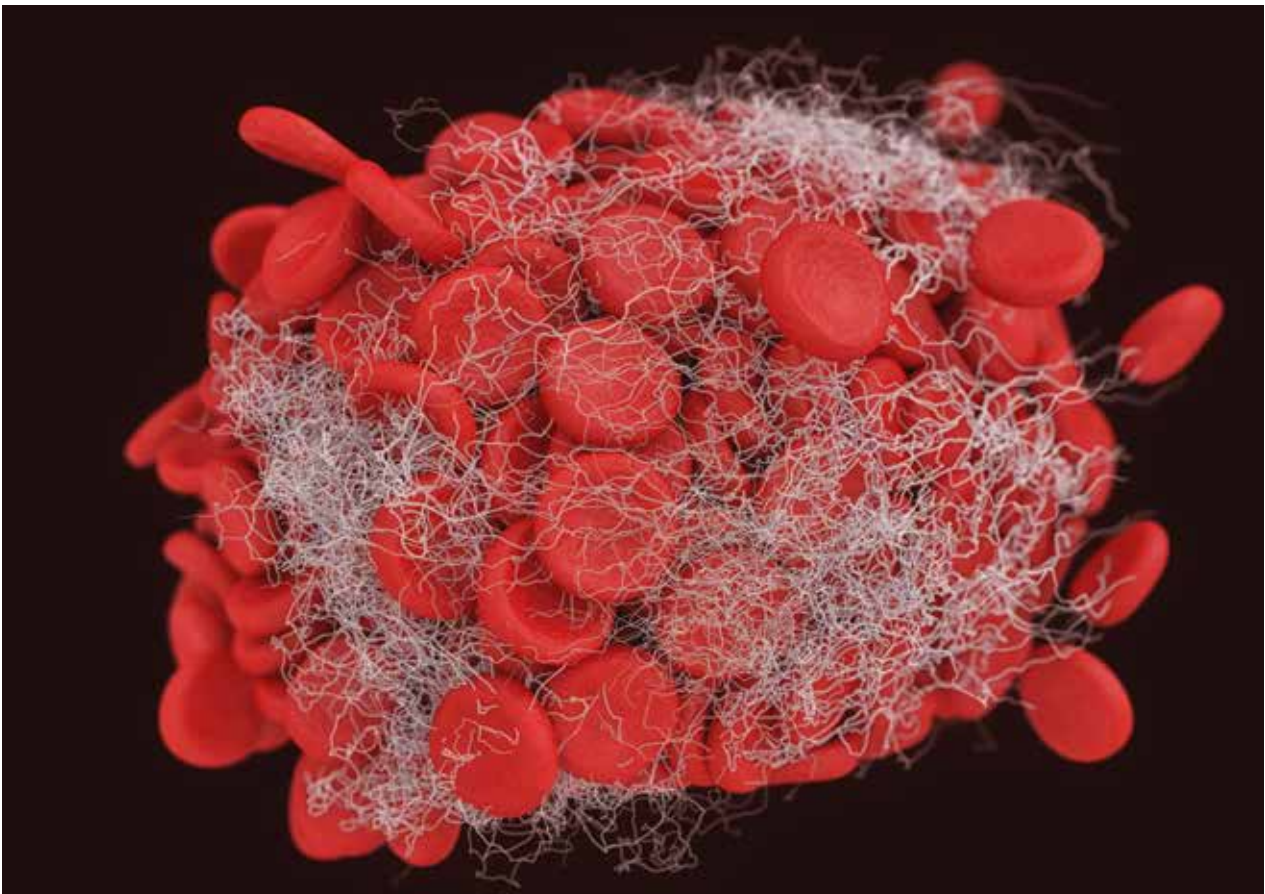
Bei einer Gerinnungsanalyse, die die tatsächliche Gerinnungsfunktion ohne Einfluss der Antikoagulanzen widerspiegeln soll, sollte die Probe direkt vor der nächsten Tabletteneinnahme oder besser nach einer Einnahmepause, die mindestens 3-4 Halbwertszeiten (entspricht 2-3 Tage) betragen sollte, erfolgen.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

### 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

[gerinnung@limbachgruppe.com](mailto:gerinnung@limbachgruppe.com)

# Für Sie vor Ort

## Aachen

MVZ Labor Aachen Dres. Riebe & Cornely GbR  
Pauwelsstraße 30 | 52074 Aachen  
Tel.: +49 241 47788-0

## Berlin

MDI Laboratorien GmbH  
Sonnenburger Straße 70 | 10437 Berlin  
Tel.: +49 30 443364-200  
www.mdi-labor.de

## Berlin

MVZ Labor Limbach Berlin GbR  
Aroser Allee 84 | 13407 Berlin  
Tel.: +49 30 890645-0  
www.mvz-labor-berlin.de

## Bonn

MVZ Labor Limbach Bonn GmbH  
Schieffelingsweg 28 | 53123 Bonn  
Tel.: +49 228 928975-0  
www.labor-limbach-bonn.de

## Cottbus

Gemeinschaftslabor Cottbus  
MVZ für Labormedizin, Mikrobiologie und  
Infektionsepidemiologie GbR  
Uhlandstraße 53 | 03050 Cottbus  
Tel.: +49 355 58402-0  
www.labor-cottbus.de

## Dessau

MVZ Labor Dessau GmbH  
Bauhüttenstraße 6 | 06847 Dessau  
Tel.: +49 340 54053-0  
www.laborpraxis-dessau.de

## Dortmund

MVZ Labor Dortmund Leopoldstraße GbR  
Leopoldstraße 10 | 44147 Dortmund  
Tel.: +49 231 86027-0  
www.labor-dortmund.de

## Dresden

MVZ Dresden Labor Möbius, Quasdorf GbR  
Köhlerstraße 14 A | 01239 Dresden  
Tel.: +49 351 47049-0  
www.labordresden.de

## Erfurt

MVZ Labor Limbach Erfurt GmbH  
Nordhäuser Straße 74 | 99089 Erfurt  
Tel.: +49 361 781-2701  
www.labor-erfurt.de

## Essen

MVZ Labor Eveld & Kollegen GbR  
Nienkampstraße 1 | 45326 Essen  
Tel.: +49 201 8379-0  
www.labor-eweldd.de

## Freiburg

MVZ Clotten  
Labor Dr. Haas, Dr. Raif & Kollegen GbR  
Merzhauser Straße 112a | 79100 Freiburg  
Tel.: +49 761 31905-0  
www.labor-clotten.de

## Hamburg

MVZ Praxis im Chilehaus GmbH  
Fischertwiete 2 | 20095 Hamburg  
Tel.: +49 40 709755-0  
www.praxis-chilehaus.de

## Hannover

MVZ Labor Limbach Hannover GbR  
Auf den Pohläckern 12 | 31275 Lehrte  
Tel.: +49 5132 8695-0  
www.labor-limbach-hannover.de

## Heidelberg

MVZ Labor Dr. Limbach & Kollegen GbR  
Im Breitspiel 16 | 69126 Heidelberg  
Tel.: +49 6221 3432-0  
www.labor-limbach.de

## Hofheim

MVZ Medizinisches Labor Main-Taunus GbR  
Hofheimer Straße 71 | 65719 Hofheim  
Tel.: +49 6192 9924-0  
www.labor-hofheim.de

## Karlsruhe

MVZ Labor PD Dr. Volkmann und Kollegen GbR  
Kriegsstraße 99 | 76133 Karlsruhe  
Tel.: +49 721 85000-0  
www.laborvolkmann.de

## Langenhagen

Kinderwunschzentrum Langenhagen-Wolfsburg MVZ  
Ostpassage 9 | 30853 Langenhagen  
Tel.: +49 511 97230-0  
www.kinderwunsch-langenhagen.de

## Leipzig

MVZ Labor Dr. Reising-Ackermann  
und Kollegen GbR  
Strümpellstraße 40 | 04289 Leipzig  
Tel.: +49 341 6565-100  
www.labor-leipzig.de

## Ludwigsburg

MVZ Labor Ludwigsburg GbR  
Wernerstraße 33 | 71636 Ludwigsburg  
Tel.: +49 7141 966-0  
www.mvz-labor-lb.de

## Magdeburg

MVZ Limbach Magdeburg GmbH  
Halberstädter Straße 49 | 39112 Magdeburg  
Tel.: +49 391 62541-0  
www.gerinnungszentrum-md.de

## Mönchengladbach

MVZ Dr. Stein + Kollegen GbR  
Tomphecke 45 | 41169 Mönchengladbach  
Tel.: +49 2161 8194-0  
www.labor-stein.de

## München

MVZ Labor Limbach München GmbH  
Richard-Strauss-Straße 80-82 | 81679 München  
Tel.: +49 89 9992970-0  
www.labor-limbach-muenchen.de

## Münster

MVZ Labor Münster GbR  
Dr. Löer, Prof. Cullen und Kollegen  
Hafenweg 9-11 | 48155 Münster  
Tel.: +49 251 60916-0  
www.labor-muenster.de

## Nürnberg

MVZ Labor Limbach Nürnberg GmbH  
Lina-Ammon-Straße 28 | 90471 Nürnberg  
Tel.: +49 911 817364-0  
www.labor-limbach-nuernberg.de

## Passau

MVZ Labor Passau GbR  
Wörth 15 | 94034 Passau  
Tel.: +49 851 9593-0  
www.labor-passau.de

## Ravensburg

MVZ Labor Ravensburg GbR  
Elisabethenstraße 11 | 88212 Ravensburg  
Tel.: +49 751 502-0  
www.labor-gaertner.de

## Rosenheim

Medizinisches Labor Rosenheim MVZ GbR  
Pettenkoflerstraße 10 | 83022 Rosenheim  
Tel.: +49 8031 8005-0  
www.medlabor.de

## Schweinfurt

MVZ Labor Schweinfurt GmbH  
Gustav-Adolf-Straße 8 | 97422 Schweinfurt  
Tel.: +49 9721 533320  
www.laboraerzte-schweinfurt.de

## Schwerin

Labor MVZ Westmecklenburg GbR  
Ellerried 5-7 | 19061 Schwerin  
Tel.: +49 385 64424-0  
www.labor-schwerin.de

## Stralsund

MVZ Stralsund GmbH  
Große Parower Straße 47-53  
18435 Stralsund  
Tel.: +49 3831 668770  
www.mdz-vorpommern.de

## Suhl

MVZ Gemeinschaftslabor Suhl  
Dr. Siegmund & Kollegen GbR  
Albert-Schweitzer-Straße 4 | 98527 Suhl  
Tel.: +49 3681 39860  
www.labor-suhl.de

## Ulm

MVZ Humangenetik Ulm GbR  
Karlstraße 31-33 | 89073 Ulm  
Tel.: +49 731 850773-0  
www.humangenetik-ulm.de

## Wuppertal

MVZ Limbach Wuppertal  
Hauptstraße 76 | 42349 Wuppertal  
Tel.: +49 202 450106  
www.endokrinologie-wuppertal.de

## Limbach Gruppe SE

Im Breitspiel 17 | 69126 Heidelberg  
Tel.: +49 6221 1853-0 | Fax: +49 6221 1853-374  
info@limbachgruppe.com | www.limbachgruppe.com