

DOAKs und Gerinnungsdiagnostik

Wissen um die analytischen Besonderheiten ist essentiell

Dr. Ute Scholz, MVZ Labor Dr. Reising-Ackermann und Kollegen, Zentrum für Blutgerinnungsstörungen, Leipzig



In den letzten Jahren hat sich im klinischen Alltag die medikamentöse Therapie der Antikoagulation verändert. Neben den herkömmlichen Vitamin-K-Antagonisten etablierten sich die sogenannten neuen oralen Antikoagulanzen. Gerinnungshemmende Medikamente zeigen vielfache Einflüsse auf gängige Labortests. Für die Vitamin-K-Antagonisten ist dies weitgehend bekannt. Auch die neuen Substanzen können interferieren – sowohl mit Globaltests als auch mit Assays der speziellen Gerinnungsdiagnostik. Die richtige Interpretation hämostaseologischer Testergebnisse ist deshalb nur in Kenntnis des verabreichten Medikamentes und weiterer Einflussfaktoren möglich. Falschinterpretationen sind unter Umständen mit erheblichen klinischen Konsequenzen verbunden.

Neben den bekannten Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Marcumar®, Falithrom®) etablieren sich zunehmend neue orale Antikoagulan-

zien („NOAKs“ oder auch "Nicht-Vitamin-K-Antagonisten"). Derzeit hat sich eher die Bezeichnung „DOAKs“ (direkte orale Antikoagulanzen) durchgesetzt. Es werden zwei verschiedene DOAK-Gruppen unterschieden:

- Direkte orale Thrombininhibitoren (Dabigatran)
- Orale Faktor Xa-Hemmer (Rivaroxaban, Edoxaban, Apixaban)

Wegen ihrer breiten Einsatzmöglichkeiten in Prophylaxe und Therapie thromboembolischer Ereignisse sowie ihrer einfachen Handhabung erreichten die neuen Medikamente schnell Akzeptanz und Verbreitung in unterschiedlichen klinischen Bereichen. Ein generelles Monitoring, wie bei den Vitamin-K-Antagonisten über regelmäßige Quick/INR-Kontrollen, ist bei der Einnahme von DOAKs bisher nicht gefordert. Allerdings besteht die Möglichkeit zur spezifischen Messung der Wirkstoffspiegel im Plasma.

Dies kommt situativ zum Einsatz bei:

- Patienten mit Niereninsuffizienz (Gefahr der Wirkstoffkumulation)
- ausgeprägtem Über- oder Untergewicht
- Thrombosen und Blutungen unter therapeutischer Dosierung
- möglichen Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten.⁴

Aus dem Wirkmechanismus der DOAKs mit direkter Thrombin- und antiXa-Wirkung resultieren zwangsläufig Einflüsse auf diverse Gerinnungsmethoden, sowohl auf die Globaltests als auch auf Tests der speziellen Analytik. Entscheidende Faktoren zur Interpretation eines Befundes sind daher immer:

- der genaue Wirkstoff und dessen Dosierung
- das Zeitintervall zwischen Medikamenteneinnahme und Blutabnahme. Der Wirkstoffpeak im Blut ist ca. 3–4 Stunden nach Einnahme erreicht.⁴

Einfluss auf Globalparameter

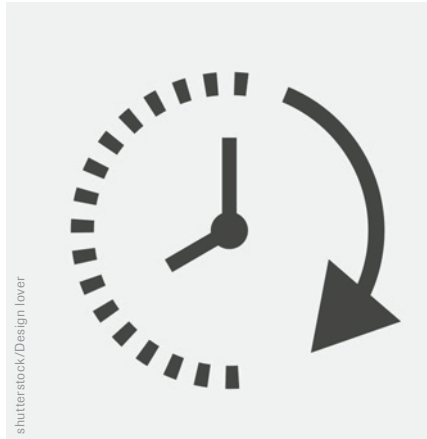
Besonders im Peaklevel kann es zu verlängerter aPTT und zu vermindertem Quick-Wert kommen. Die genauen Effekte sind reagenzienabhängig. Besonders wichtig für die Ergebnisinterpretation: Diese Veränderungen korrelieren nicht mit den Wirkstoffspiegeln! Daher sind die veränderten Parameter Quick und aPTT nicht gleichzusetzen mit einer Blutungsgefahr. Umgekehrt treten bei therapeutischem Medikamentenspiegel durchaus auch normale aPTT- und Quick-Werte auf. Diese Globalparameter sind demnach für das DOAK-Monitoring nicht geeignet.

Wird jedoch ein verminderter Quick-Wert und/oder eine verlängerte aPTT nachgewiesen, lässt sich eine Aussage zu einem Medikamenteneinfluss nur bei bekannter Dosis, sowie der Kenntnis von Einnahme- und Probennahmezeitpunkt treffen.

Beispiel: In Vorbereitung auf einen operativen Eingriff erfolgt in der Anästhesie eine Blutentnahme um ca. 11:00 Uhr. Der Patient nimmt wegen chronischem Vorhofflimmern Rivaroxaban, die Tablette wurde um 8:00 Uhr eingenommen. Der gemessene Quick-Wert liegt bei 57 % (Normalbereich > 70 %), die aPTT bei 39 sec (Normalbereich 33–36 sec). Diese Ergebnisse sind nicht als Blutungsneigung zu bewerten! Es muss eine Kontrolle durchgeführt werden, etwa mit einer Blutentnahme vor der nächsten Tablettenzufuhr oder nach einer Einnahmepause – je nach Risikobewertung des Eingriffs und der Nierenleistung.

Einfluss auf spezielle Gerinnungstests

Der wichtigste Einfluss der DOAKs ist in der Bewertung bei Untersuchungen zu thrombophilen Risiken zu sehen. Aufgrund der analytischen Besonderheit der Abhängigkeit der meisten Methoden von der thrombin-abhängigen Endstrecke der Gerinnungskaskade, ist eine Veränderung der ermittelten Werte von Einzelfaktoren und Inhibitoren



Das Zeitintervall zwischen Tabletteneinnahme und Blutabnahme ist ein entscheidendes Kriterium zur Befundinterpretation.

der Gerinnung möglich. Dies betrifft nicht die immunologischen und humangenetischen Befunde. Am deutlichsten wird das an der Diagnostik von Antiphospholipid-Antikörpern. Alle aPTT-abhängigen Parameter, hierbei am sensitivsten die DRVVT, werden je nach Einnahmezeitpunkt und Blutabnahme verändert und können pathologisch ausfallen, obwohl kein Lupus-Antikoagulanzen vorliegt. Hingegen ist ein Einfluss auf die Bestimmung von Cardiolipin- und $\beta 2$ -Glykoprotein-AK zu vernachlässigen. Bei der Bestimmung der APC-Resistenz sind Einflüsse ebenfalls nachweisbar, aber der direkte Nachweis einer

Faktor-V-Mutation (R506Q-Leiden) ist nicht zu führen. Ein weiteres Beispiel ist der auffallende Einfluss auf die Bestimmung der Protein-S-Aktivität. Unter therapeutischer Gabe von DOAKs kann ein vorliegender Protein-S-Mangel übersehen werden.

Tab. 1 zeigt eine Übersicht über den Einfluss von DOAKs in therapeutischen Dosen auf einzelne Parameter.¹⁻³

Thrombophiliediagnostik und DOAKs

Ist unter DOAK-Therapie die Abklärung einer thrombophilen Störung erforderlich,

Parameter	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Quick	↓	↓	↔	↓/↑
INR	↑	↑	↔	↑
aPTT	↑	↑	↔	↑
Fibrinogen nach Clauss	↔	↔	↔	↔
Thrombinzeit	↑↑	↔	↔	↔
Faktor VIII	↓↓	↓	↓	↓
Antithrombin (Xa-basiert)	↔	↑	↑	↑
Protein-C-Aktivität	↔	↔	↔	↔
Protein-S-Aktivität	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
Lupus-Antikoagulanzen	falsch positiv	falsch positiv	falsch positiv	falsch positiv
APC-Resistenz	↑	↑	↑	↑

Tab. 1: **Veränderte Gerinnungsparameter unter DOAKs**

gibt es derzeit drei Möglichkeiten. Diese sollten immer unter Berücksichtigung der individuellen Situation des Patienten bewertet werden:

- Ab einem Wirkstoffspiegel größer ca. 30 ng/ml ist die Interpretation der Laborergebnisse nur unter Vorbehalt möglich. Muss die Medikamenteneinnahme fortgeführt werden, kann in dieser Situation der Zusatz einer kommerziell verfügbaren neutralisierenden Substanz erfolgen.^{5,6}
- Umstellung der Therapie auf ein niedermolekulares Heparin. Dies muss unbedingt vorher mit den klinischen Kollegen abgesprochen werden.
- Aussetzen der Medikation unter Beachtung der Halbwertszeit und der Nierenleistung. Dazu ist zwingend eine Nutzen-/Risiko-Bewertung erforderlich.

Beispiel: Bei einer 36-jährigen Patientin liegt ein Erstereignis einer Thrombose und Lungenembolie unter hormoneller Kontrazeption vor. Die Familienanamnese ergab bei Angehörigen 1. Grades ebenfalls ein Ereignis vor dem 50. Lebensjahr. Bei der Vorstellung in einer spezialisierten Gerinnungambulanz zur Thrombophiliediagnostik unter Apixaban-Therapie (2 x 5 mg) lag der Wirkstoff im therapeutischen Bereich. Wegen einer langen Wegstrecke war eine nochmalige Vorstellung zu diagnostischen Zwecken eher ungeeignet. Deshalb wurde die Plasmaprobe neutralisiert und daraufhin der Nachweis eines Antithrombin-Mangels erbracht, der letztlich humangenetisch bestätigt wurde.



Das Wissen um die analytischen Besonderheiten der DOAKs ist für jedes Labor einzufordern.

Fazit für die Praxis

Die Diagnostik von Gerinnungsparametern ist bei Einnahme von DOAKs nur unter Angabe der entsprechenden Medikation, dem Einnahmezeitpunkt und dem Zeitpunkt der Blutentnahme sinnvoll. Fehlen diese Angaben, können falsch positive wie auch falsch negative Befunde zu Falschinterpretationen mit erheblichen klinischen Konsequenzen führen. Die notwendigen Informationen sind auf der Laboreinsendung vorzunehmen und müssen in der späteren Validation entsprechend interpretiert werden – dies ist für eine gute Labordiagnostik unabdingbar. Bei der aktuellen Verbreitung dieser Antikoagulanzen ist das Wissen um die analytischen Besonderheiten der DOAKs für jedes Labor (und eigentlich auch für jeden anfordernden Kliniker) einzufordern.

Literatur

- 1 Gosselin et al: Int J Lab Hem (2016); 38:505–513
- 2 Douxfils et al: J Thromb Haemost (2018); 16(2):209–219
- 3 Hillarp et al: J Thromb Haemost (2014); 12:1545–1553
- 4 Aktuelle Fachinformationen zu Xarelto/Pradaxa/Eliquis/Lixiana
- 5 Exner T et al: Thromb Res. (2018); 163:117–122
- 6 Favresse J et al: TH Open (2018); 2(2):e202–e209

Korrespondenzadresse



Dr. med. Ute Scholz
 Zentrum für Blutgerinnungsstörungen
 MVZ Labor Dr. Reising-Ackermann
 und Kollegen
 Strümpellstrasse 40
 04289 Leipzig
 u.scholz@labor-leipzig.de