

## Neue direkte orale Antikoagulantien – Empfehlungen für die Gerinnungsdiagnostik unter Therapie

Seit einigen Jahren werden neue direkte orale Antikoagulantien (NOAK/DOAK) beim nicht valvulären Vorhofflimmern und bei der Therapie und Rezidivprophylaxe der tiefen Venenthrombose und Lungenembolie immer häufiger anstelle vom bisherigen Therapiestandard, den Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Marcumar®), eingesetzt.

Zu den NOAK zählen der Thrombin-Inhibitor Dabigatran (Pradaxa®) sowie die Faktor-Xa-Hemmer Rivaroxaban (Xarelto®), Apixaban (Eliquis®) und Edoxaban (Lixiana®). Sie werden in Standarddosierungen verabreicht – ein Monitoring ist daher in der Regel nicht notwendig. Unter bestimmten Umständen wie einer Niereninsuffizienz oder unklaren Blutungen unter Medikation kann eine Kontrolle des Medikamentenspiegels hilfreich sein; gemessen wird aus Citratblut.

Für die Xa-Inhibitoren basiert die Spiegelbestimmung auf einer auf das jeweilige Medikament kalibrierten Anti-Xa-Messung, für Dabigatran (Pradaxa®) auf einer modifizierten Thrombinzeit. Je nach Fragestellung bietet sich eine Bestimmung des Tal- oder des Peakspiegels an:

Talspiegel: Blutentnahme vor Einnahme des Medikaments (z. B. zum Ausschluss einer Kumulation/Überdosierung)

Peakspiegel: Blutentnahme 2 – 4 Stunden nach Einnahme (z. B. zum Wirksamkeitsnachweis)

Die in den Zulassungsstudien gemessenen Spiegel (siehe jeweilige Fachinformation bzw. Befundbeurteilung auf dem Laborausdruck) geben einen Anhalt dafür, ob möglicherweise eine Unter- oder Überdosierung vorliegt; therapeutische Bereiche sind bisher nicht definiert.

Die Globalteste Quick und PTT werden durch die Medikamente beeinflusst, erlauben aber keine oder allenfalls vage Rückschlüsse bezüglich des klinischen Effekts. Weiterhin ist zu beachten, dass die Substanzen in unterschiedlicher Ausprägung eine Vielzahl weiterer Gerinnungstests beeinflussen (siehe Tabelle).

Grundsätzlich sollten bei Patienten unter Behandlung mit NOAK Blutproben zur Gerinnungsdiagnostik (etwa Thrombophilieabklärung) vor der nächsten Medikamenteneinnahme abgenommen werden. Denn aufgrund der kurzen Halbwertszeit der Substanzen beeinflussen sie die Tests dann meist nur noch gering bis gar nicht mehr. Für die Befundinterpretation ist zudem hilfreich, wenn der Abnahmezeitpunkt im Verhältnis zur letzten Medikamenteneinnahme auf dem Anforderungsschein beziehungsweise in der Order-Entry-Maske dokumentiert wird.

Gerinnungstest	Rivaroxaban	Dabigatran	Apixaban
Quick/INR	↓↑	↓↑	(↓/↑)
aPTT	↑	↑	(↑)
Fibrinogen	↔	↓	↔
Thrombinzeit	↔	↑↑↑	↔
D-Dimere	↔	↔	↔
Antithrombin (Xa-basiert)	↑	↔	↑
Protein-C-Aktivität (chromogen)	↔	↔	↔
Protein-S-Aktivität	↑↑	↑↑	↑
Protein-S-Antigen, frei	↔	↔	↔
APC-Resistenz-Test (Ratio)	↑	↑*	(↑)*
Lupus-Antikoagulans	↑↑**	↑↑	↑
Anti-Phospholipid-Antikörper	↔	↔	↔
Faktor VIII (chromogen)	↔	↔	↔
Faktoren (koagulom.) VIII, IX, XI, XII	↓	↓↓	(↓)
Faktoren (koagulom.) II, V, VII, X	↓↓	↓	(↓)
Faktor XIII	↔	↓	↔

\*Aufgrund einer erhöhten Ratio kann der APC-Resistenz-Test falsch normal ausfallen (ggf. Faktor-V-Leiden-Mutation molekulargenetisch ausschließen).

\*\* falsch pathologisch

Der Einfluss auf die Gerinnungstests ist methodenabhängig. Für Edoxaban (Lixiana®) sind noch keine validen Daten publiziert; erste Erfahrungen deuten darauf hin, dass der Einfluss auf die Gerinnungstests in etwa dem von Rivaroxaban entspricht. Tabelle angelehnt an: „Die Einflüsse von Antikoagulanzen auf Routine- und Spezialdiagnostik im Gerinnungslabor“ (Roche Diagnostics).

Wir empfehlen, vor Therapiebeginn eine Nieren- und Leberinsuffizienz (Bestimmung von Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin, Transaminasen, Cholinesterase etc.) sowie eine vorbestehende Gerinnungsstörung auszuschließen (Blutungsanamnese, orientierend Quick/PTT, ggf. weitergehende Abklärung).

<b>Abrechnungshinweis (Spiegelbestimmung mittels Messung der Anti-Xa-Aktivität)</b>	
EBM (32208)	19,20 €
GOÄ (A3939)	26,81 € (1-fach); 30,84 € (1,15-fach)
Ausnahmekennziffer 32015	

Für weitere Informationen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

**Dr. med. Markus Compes**

Facharzt für Transfusionsmedizin, Hämostaseologie

Leiter der Gerinnungssprechstunde

Tel.: 0221 940 505 358

E-Mail: m.compes@wisplinghoff.de