

Einfluss der direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) auf die Gerinnungsanalytik

Auch die Spezialanalytik wird erheblich gestört. Daher sollte eine Thrombophilie-Diagnostik nicht unter dieser Medikation erfolgen, denn es ist insbesondere mit einem falsch-positiven Ergebnis für das Lupusantikoagulant zu rechnen (u. U. auch noch bei einer Blutentnahme im Talspiegel!). Käme es zu einem Blutungsnotfall, so wäre die Messung der Einzelfaktoren ebenfalls gestört. Apixaban zeigt den geringsten Einfluss auf die Gerinnungsanalytik.

Bei einer Blutentnahme 2–4 Stunden nach der oralen Einnahme werden diese Faktoren scheinbar pathologisch, deutlich vermindert ausfallen: Faktor II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII-Aktivität.

Alle molekulargenetischen Analysen (z.B. Faktor V-Leiden- und Prothrombin-Genmutation) werden durch die DOAK-Einnahme nicht gestört.

Bei Auftreten von pathologischen Gerinnungsbefunden sollte geklärt werden, ob eine DOAK-Einnahme vorliegt, ggf. welches DOAK wurde in welcher Dosierung und zu welchem Zeitpunkt im Verhältnis zur Blutentnahme eingenommen. Ansonsten besteht die Gefahr der Fehlinterpretation der Befunde, zu deren Klärung u. U. eine weitere kosten- und zeitintensive Laboranalytik veranlasst würde.

Empfohlen wird die Einnahme der DOAK mit der Mahlzeit, bei der 1x täglichen Gabe wird mittlerweile die abendliche Einnahme wie bei den Vitamin-K-Antagonisten angeraten. Der sog. "Marcumarpass" wird durch einen entsprechenden Ausweis über das eingenommene DOAK ersetzt und liegt der Packung bei. Die Patienten sollten diesen DOAK-Ausweis immer bei sich führen!

Gerne können Sie diese Ausweise auch über die amedes anfordern. Bedauerlicherweise gibt es aber noch keine Vereinheitlichung wie für die Dokumentation der Vitamin-K-Antagonisten.

Weitere Informationen zu den DOAKs entnehmen Sie bitte auch dem Leitfaden der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft und der Internetseite des Bfarm.

Sollten Sie Fragen zu den direkten oralen Antikoagulanzen haben, stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung unter: Telefon 0511.30 17 950.

Über Jahrzehnte hatte sich bei Patienten und Ärzten die regelmäßige Überprüfung der Antikoagulation durch Blutuntersuchungen etabliert. Quick-Wert und INR-Zielbereiche sind in den Köpfen tief verankert. Die Einstellung der oralen Antikoagulation mit einem Vitamin K-Antagonisten (Marcumar®, Falithrom® oder Coumadin®) unterliegt vielfältigen Einflüssen und gestaltet sich im Einzelfall schwierig.

Daher wurden Alternativen entwickelt, die sich als Behandlungsoption durchgesetzt haben und zur Gruppe der direkten Thrombin- oder Faktor Xa-Inhibitoren gehören. Sie werden unter dem Begriff „Direkte orale Antikoagulanzen“ (DOAK) oder Nicht-Vitamin K orale Antikoagulanzen (NOAK) zusammengefasst. Auf dem deutschen Markt sind derzeit Dabigatran (PRADAXA®, Fa. Boehringer Ingelheim), Rivaroxaban (XARELTO®, Fa. Bayer), Apixaban (Eliquis®, Fa. Bristol-Myers Squibb, Pfizer) und Edoxaban (Lixiana®, Fa. Daiichi Sankyo) verfügbar. Einige Präparate (Dabigatran, Rivaroxaban) sind bereits seit Jahren für die prolongierte Thromboseprophylaxe nach Knie- und Hüft-Endoprothetik zugelassen. Alle DOAKs sind für die zur initiale Behandlung und sekundäre Antikoagulation bei Patienten mit frischer Beinvenenthrombose und Lungenembolie sowie zur Antikoagulation bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern zugelassen.

Sie gelten für die letztgenannte Indikation als Mittel der ersten Wahl (Europace (2015) 17, 819–824 doi:10.1093/europace/euv116)

Zwischenzeitlich ist bereits ein Antidot für Dabigatran unter dem Namen Praxbind® in Europa zugelassen. Für die direkten Faktor Xa-Inhibitoren befinden sich weitere Antidote in fortgeschrittenen klinischen Studien.

Im Gegensatz zu den Vitamin K-Antagonisten wird eine routinemäßige Kontrolle der antikoagulatorischen Wirkung für die DOAK nicht empfohlen und ist auch nicht notwendig.

Die unterschiedlichen Behandlungsregime in der Anfangsphase und die Dosisreduktion für ältere oder untergewichtige Patienten sind präparateabhängig dringend zu beachten. Diese Möglichkeit der Dosisanpassung ist von Vorteil, sie reduziert das Blutungsrisiko!

Besondere Beachtung bei der Auswahl und Dosierung eines DOAK gilt der Nierenfunktion, da es je nach Präparat zu einer Akkumulation bei Niereninsuffizienz kommen kann. So wird Dabigatran zu 80 % und Rivaroxaban zu 33 % über die Niere ausgeschieden, Apixaban zu 25 % und Edoxaban zu 35 % (s. Tab. 1). Für Dabigatran wird die **mindestens einmal jährliche Bestimmung** der Kreatinin-Clearance empfohlen. Die DOAK haben eine sehr kurze Halbwertszeit und der Wirkspiegelverlauf/Kinetik ähnelt dem des niedermolekularen Heparins (NMH) mit einem Peak-/Max-Spiegel bereits wenige Stunden nach oraler Einnahme. Da die Variabilität der Peakspiegel interindividuell stark schwankt, wird derzeit anders als bei NMH, unter DOAK-Medikation keine Peakspiegelmessung empfohlen. Erfolgt die Untersuchung von Gerinnungsparameter dennoch in dieser Phase, ist mit einer Interferenz der Messwerte zu rechnen.

Bei V. a. Akkumulation des Medikamentes wird die Messung des **Talspiegels** empfohlen, d. h. Blutentnahme direkt vor der nächsten oralen Gabe.

Auch für die DOAK sind eine Vielzahl von Medikamenteninteraktionen zu beachten. Die zusätzliche Gabe bestimmter Substanzgruppen führt zur Wirkspiegelverstärkung oder -abschwächung (s. auch Tab. 2).

Nicht empfohlen werden bei Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban die gleichzeitige Gabe von Azol-Antimykotika, HIV-Proteasehemmern und Dronedaron. Bei Dabigatran sollte ebenfalls die gleichzeitige Gabe von Dronedaron sowie Ketoconazol, Itraconazol, Ciclosporin A und Tacrolimus, aber auch von Verapamil und Amiodaron vermieden werden. Die gleichzeitige Verwendung von Dabigatran und Serotonin (Norepinephrin)-reuptake-Hemmern (SSRI) erhöht das Blutungsrisiko. Die Einnahme des Antibiotikums **Erythromycin** führt zu einer Wirkverstärkung der DOAKs (Ausnahme Dabigatran). Für einige Medikamente wird bereits die Dosisreduktion in Abhängigkeit von der Kreatininclearance empfohlen. (Bitte beachten: Kein Anspruch auf Vollständigkeit, weitere Medikamenteninteraktionen sind nicht auszuschließen, (s. <https://depts.washington.edu/anticoag/home/>).

Literatur

Preference for oral anticoagulation therapy for patients with atrial fibrillation in European different clinical situations: results of the European Heart Rhythm Association Survey, Europace (2015) 17, 819–824 doi:10.1093/europace/euv116

Questions and answers on the use of dabigatran and perspectives on the use of other new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Pengo, V. Thromb. Haemos. 2011; 106/5 (Nov) pp. 868–876,

Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern, Leitfaden der deutschen Ärzteschaft September 2012, Version 1.0 (<http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/LF/PDF/OAKVHF.pdf>)

Pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor, Stangier, J. Clin Appl Thromb Hemost 2009, 15, Suppl.1, 95–165

http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/DE/RHB/2013/info-pradaxa-eliquis-xarelto.pdf?__blob=publicationFile&v=2

Impact of apixaban on routine and specific coagulation assays: a practical laboratory guide, Jonathan Douxfils, Thromb Haemost 2013; 110: 283–294

Recurrent venous thromboembolism and abnormal uterine bleeding with anticoagulant and hormone therapy use, Ida Martinelli et al., Blood 2016;127(11):1417–1425

Antikoagulanz	Vitamin K-Antagonist	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Dabigatran
Handelsname	Coumadin® Marcumar® Falithrom®	Xarelto®	Eliquis®	Lixiana®	Pradaxa®
Angriffspunkt	VKORC1	Faktor Xa	Faktor Xa	Factor Xa	Thrombin
Propharmakon	nein	nein	nein	nein	ja
Bioverfügbarkeit %	>95	>80	>50	60	6
Peakspiegel nach Einnahme, h	72–96	3	3	1-2	2
Halbwertszeit, h	40/ca. 150	5–9	9–14	9–11	14–17
Einnahmemodus/d	1x	1x oder 2x	2x	1x	2x
Medikamenten-Interaktionen	CYP 2C9, CYP 1A2 und CYP 3A4	potenter CYP 3A4 und P-Glycoprotein Inhibitor	potenter CYP 3A4 und P-Glycoprotein Inhibitor	potenter CYP 3A4 und P-Glycoprotein Inhibitor	Protonenpumpen-Inhibitoren (pH-Shift im Magen)
Renale Ausscheidung (%) und Verstoffwechslung	minimal CYP 1A2 und CYP 3A4	33 CYP 3A4	25 CYP 3A4	35 CYP3A4	80 minimale enteral

Tab. 1: Gegenüberstellung der wichtigsten Unterschiede zwischen direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) und den Vitamin K-Antagonisten

Die DOAK können im Gegensatz zu NMH die Gerinnungsteste deutlicher beeinflussen.

Die Ergebnisse der Globalteste korrelieren nicht mit der klinischen Wirkung bzw. dem Blutungsrisiko. Der Medikamenteneffekt und eine mögliche pathologische Veränderung der globalen Gerinnungstests können sich addieren. Es kann daher zu Fehlinterpretationen kommen.

Die Anforderung der Globalteste Quick-Wert/INR, PTT und Thrombinzeit ist weder für die Compliance-Kontrolle noch bei V. a. Akkumulation sinnvoll.

Eine Abschätzung der antikoagulatorischen Wirkung könnte für den behandelnden Arzt in spezifischen Situationen wichtig sein.

In Speziallaboren stehen spezielle Messmethoden zur Verfügung. Damit Verwechslungen mit ähnlichen Messmethoden vermieden werden, sollte direkt der **Medikamentenspiegel** angefordert werden:

Wann könnte eine Medikamentenspiegelbestimmung indiziert sein?

- **Gefahr der Überdosierung** bei zunehmender Niereninsuffizienz
- **Blutung** unter Antikoagulation*
- **Rezidivthromboembolie** unter Antikoagulation mit DOAK
- Komedikation, die zur Interferenz und Gefahr der Akkumulation führen kann
- Notfalloperation oder der bewusstlose Patient (Insult-Lyse möglich?)
- **Überprüfung der Compliance nicht möglich**

Bei Anforderung des Medikamenten-Spiegels sollte das Antikoagulanz, die Dosierung und der Zeitpunkt der Blutentnahme (**Talspiegel**) angegeben werden (als Citratblut versenden, transportstabil). Bitte beachten Sie hier auch die Hinweise auf unserem Anforderungsbogen für die Spezialgerinnung, den Sie jederzeit anfordern können.

Rivaroxaban-/Apixaban-/Edoxaban-Spiegel werden als Anti-Faktor Xa-Aktivität bestimmt, die mit dem jeweiligen Medikament kalibriert werden. (Die NMH-Kalibrationskurve würde für eine Ja/Nein-Antwort ausreichend sein.)

Der **Dabigatran-Spiegel** wird über eine modifizierte, mit Normalplasma verdünnte und an Dabigatran-kalibrierten Thrombinzeit ermittelt – die normale Thrombinzeit reagiert zu empfindlich und noch auf Spuren des Medikamentes – auch nach kurzzeitiger Pausierung der Einnahme. (Die Thrombinzeit würde für eine Ja/Nein-Antwort ausreichend sein.)

* Bei ca. 20–25% junger Frauen unter Therapie mit einem DOAK tritt eine Hb-wirksame Hypermenorrhoe auf. Die vermehrte Neigung zu Schleimhautblutungen ist bekannt! Desweiteren ist auf eine sichere Kontrazeption zu achten (DOAK sind plazentagängig!). Die Gabe eines reinen Gestagenpräparats im Langzyklus oder das Legen einer hormonbeschichteten Spirale sind Behandlungsoptionen für die Frau. (Blood 2016;127(11):1417-1425)