

Die Arbeitsgruppe „Neue Orale Antikoagulanzen“ der ÖGLMKC und der ÖQUASTA stellt zum gegenwärtigen Zeitpunkt (update Januar 2013) fest:

Update Januar 2013 (Version V6).

Frühere Versionen: V1 04/2010, V2 10/2010, V3 06/2011, V4 02/2012, V5 10/2012

Sowohl die bisher bekannten, als auch die neuen oralen Antikoagulanzen (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban,...) können in Abhängigkeit der Dosierung und in Abhängigkeit von jeweiligem Blutabnahmezeitpunkt im Verhältnis der letzten Verabreichung dieser Antikoagulanzen und in Abhängigkeit ihres primären Ansatzpunktes (Thrombin- oder Xa-Hemmung) zu signifikanten Beeinflussungen vieler, gebräuchlicher Gerinnungsuntersuchungen führen. Daher empfiehlt die Arbeitsgruppe dringend, dem Untersuchungslabor Informationen zu den verabreichten Antikoagulanzen (jeder Generation) und deren Dosierung inkl. Applikationszeitpunkt und Blutabnahmezeitpunkt mitzuteilen. Nur dann können durch NOAC beeinflusste Messergebnisse (Artefakte) mit hoher Wahrscheinlichkeit aufgedeckt werden und zu keinen Fehlinterpretationen mit möglicher Gefährdung des Patienten führen.

Die im Patientenplasma enthaltenen, neuen oralen, direkten Gerinnungshemmer können vor allem bei Blutabnahme des Spitzenspiegel (d.h. ca. 2 Stunden nach peroraler Verabreichung) auch in Reagenz-abhängige Nachweisschritte eingreifen, sodass die Analysenergebnisse nicht zwingend die Gerinnungshemmung *in-vivo* widerspiegeln! Im Gegensatz zu den Vitamin-K-Antagonisten (Cumarine) liefert weder die Veränderung der herkömmlichen Gerinnungstests, noch die Spiegelbestimmung der neuen direkten Thrombin- oder Xa-Hemmer, einen therapierelevanten, klinisch verwertbaren Hinweis auf das aktuelle, physiologische Gerinnungsvermögen. Dosierungen sind primär nach dem outcome der klinischen Studien und der jeweiligen Zulassung und Guidelines zu steuern.

Für Routine-Gerinnungsanalysen (z. B. zur Feststellung etwaiger Gerinnungsdefekte) wird empfohlen, die Blutabnahme zumindest als „Talspiegel“ d.h. *vor* der nächsten Antikoagulanzenabgabe (d.h. 12 bzw. 24 Stunden nach der letzten Verabreichung) vorzunehmen. Komplexere Gerinnungsanalysen sind gesichert nur nach entsprechendem Absetzen der neuen Antikoagulanzen möglich.

Obwohl laut den Antikoagulantien-Herstellern und internationalem Konsens kein „Monitoring erforderlich oder vorgesehen“ ist, kann die Situations-bezogene Nachweisbarkeit der neuen Antikoagulanzen im klinischen Alltag gewünscht werden. Als Beispiele seien genannt: Verdacht auf Überdosierung, akute Blutungskomplikation, dringender invasiver Eingriff, Medikamenteninteraktionen, Niereninsuffizienz, Hepatopathie, multimorbide Patienten, hohes Alter bzw. schlechter AZ, Compliance (wird das Medikament überhaupt eingenommen?). Ein generelles, präoperatives Gerinnungsscreening unter NOACs mit Globaltests oder Spiegelbestimmung sind nicht gesichert aussagekräftig, daher laut Konsens (Periop. Management für Dabigatran: Weltermann A et al. WiKliWo 2012;124:340ff) auch nicht empfohlen (Grad 3C). Für orientierende Wirkspiegelbestimmungen zum Erfahrungsaufbau oder zur Compliance-Überprüfung der neuen oralen Antikoagulanzen (z.B. als Spitzenspiegel, d.h. 1-4 Stunden nach peroraler Einnahme bzw. Talspiegelbestimmungen) in medizinischer Befundqualität sind ausschließlich für die jeweilige Substanz geeichte, CE-zugelassene Testsysteme zu verwenden.

Zum derzeitigen Zeitpunkt (Januar 2013) sind jedoch keine ausreichend klinisch relevanten bzw. evidenzbasierten Referenzbereiche für Tal-/Spitzenspiegel der NOAC publiziert und daher keine ausreichend gesicherte, klinisch relevante Interpretation von Spiegelmessungen zum klinischen Risiko Blutung oder thromboembolisches Rezidiv möglich.

Für die Arbeitsgruppe:

Walter-Michael Halbmayer (Wien), Günter Weigel (Innsbruck), Josef Tomasits (Linz), Andrea Griesmacher (Innsbruck), Peter Quehenberger (Wien), Gerold Aspöck (Wels), Mirjam Schnapka (Innsbruck), Lorin Loacker (Innsbruck), Florian Prüller (Graz), Janne Cadamuro (Salzburg), Meinhard Haltmayer (Linz) und Alexander Haushofer (Wels)

Rechtlicher Hinweis:

Die Stellungnahme dient lediglich einer allgemeinen Information und spiegelt das labormedizinische Wissen, die Erfahrungen, Einschätzungen und Meinungen der Mitglieder der Arbeitsgruppe wieder. Es wird keine Gewähr für die Vollständigkeit der Stellungnahme noch für deren inhaltliche Richtigkeit geleistet.

Siehe auch Arbeiten aus der Arbeitsgruppe:

- Halbmayer WM, Weigel G, Quehenberger P, Tomasits J, Haushofer AC, Aspöck G, Loacker L, Schnapka-Koepf M, Goebel G, Griesmacher A. Interference of the new oral anticoagulant dabigatran with frequently used coagulation tests. Clin Chem Lab Med 2012; 50;(9):1601-1605.
- Halbmayer WM. Wichtige Punkte für den Umgang mit dem neuen oralen Antikoagulant Rivaroxaban aus Sicht des Labormediziners: Nachweis und Interferenz mit gebräuchlichen Gerinnungstests. J Kardiol 2012;19:27-32.
- Halbmayer W.-M. Labormonitoring – wann hilfreich, wie machbar und wie aussagekräftig? In: Focus Hämatologie, Neue Antikoagulanzen. Universum Innere Medizin 2012;05:25-26.

DABIGATRAN (Pradaxa) – anti-IIa Hemmer:

Gerinnungsanalysen nur nach Absetzen von Dabigatran oder zumindest im Talspiegel abnehmen! Mit steigenden Dabigatran-Konzentrationen von 0,05 bis 0,50 µg/ml (= 50–500 µg/l oder ng/ml) kommt es in-vitro im gespikten Plasma zur zunehmenden Beeinflussung und Fehlbefundung von:

PTZ/INR: PTZ-Verminderung, INR-Anstieg, Ausmaß: deutlich

aPTT: Verlängerung, Ausmaß: deutlich

Thrombinzeit: Verlängerung, Ausmaß: sehr stark bis Unmessbarkeit

Fibrinogen (Clauss): Verminderung, Ausmaß: deutlich (bei geringer Thrombinkonzentration des Reagenz)

Gerinnungsfaktoren VIII, IX, XI, XII: Verminderung, Ausmaß: deutlich bis stark

Gerinnungsfaktoren II, V, VII, X: Verminderung, Ausmaß: moderat

Gerinnungsfaktor XIII (Fa Siemens): Verminderung, Ausmaß: deutlich bis sehr stark

APC-Resistenz (klassisch über APTT): starker Anstieg der Gerinnungszeiten, APC-Ratio (↓) falsch positiv möglich!

APC-Resistenz (Prothrombinaktivierung): starker Anstieg der Gerinnungszeiten, APC-Ratio falsch positiv möglich.

Protein S (Aktivität/clotting): Anstieg, Ausmaß: stark

Lupusantikoagulant (dRVVT): starker Anstieg der Gerinnungszeiten, falsche Ratiobildung möglich.

Antithrombin (Nachweis über IIa): Anstieg, Ausmaß: gering

Mögliche Interferenz von Dabigatran (Pradaxa) mit Gerinnungsbefunden:

Parameter (Nachweisart/Hersteller)	Veränderung (dosisabhängig)	Einheit
PTZ	↓↓	%
INR	↑↑	Ratio
aPTT	↑↑	s
Thrombinzeit	↑↑↑ bis Unmessbarkeit	s
Fibrinogen (Clauss, mit <50 U Thrombin im Reagenz)	↓↓	mg/dl oder g/l
Faktoren VIII, IX, XI, XII	↓↓	%
Faktoren II, V, VII, X	↓	%
Faktor XIII (Fa. Siemens)	↓↓↓	%
APC-Resistenz (klassisch über aPTT)	↑↑↑ Gerinnungszeit / Ratio ↑	s / Ratio
APC-Resistenz (Prothrombinaktivierung)	↑↑↑ Gerinnungszeit / Ratio ↑	s / Ratio
Protein C Aktivität (chromogen)	↔	%
Protein S Aktivität (clotting)	↑↑	%
Antithrombin (chromogen über IIa)	↑	%
Antithrombin (chromogen über Xa)	↔	%
Plasminogen Aktivität (chromogen)	↔	%
Von Willebrand Faktor Aktivität/ VWF:RCo	↔	%
Von Willebrand Faktor Antigen	↔	%
Lupusantikoagulanz (dRVVT)	↑↑↑ Gerinnungszeit / Ratio ↑	s / Ratio

Zusammenfassung einer akkordierten Untersuchung in 6 Zentren der Arbeitsgruppe (Wien Hietzing-Rosenhügel, Med.Uni.Wien AKH, Landeskrankenhaus St-Pölten, AKH-Linz, Klinikum Wels, Univ.Klinikum Innsbruck) mit unterschiedlichen Nachweissystemen (Reagenzien/Geräten).
 Untersuchte Konzentration Dabigatran: 0,00 bis 0,50 µg/ml (Hyphen Biomed, Frankreich)
 WORK IN PROGRESS !!

RIVAROXABAN (Xarelto) – anti-Xa Hemmer:

Gerinnungsanalysen nur nach Absetzen von Rivaroxaban oder zumindest im Talspiegel abnehmen! Mit steigenden Rivaroxaban-Konzentrationen von 0,05 bis 0,49 µg/ml (= 50–490 µg/l oder ng/ml) kommt es in-vitro im gespikten Plasma zur zunehmenden Beeinflussung und Fehlbefundung von:

PTZ/INR: PTZ-Verminderung, INR-Anstieg, Ausmaß: deutlich

aPTT: Verlängerung, Ausmaß: mäßig

Gerinnungsfaktoren VIII, IX, XI, XII: Verminderung, Ausmaß: deutlich bis stark

Gerinnungsfaktoren II, V, VII, X: Verminderung, Ausmaß: deutlich

APC-Resistenz (klassisch über APTT): mäßiger Anstieg der Gerinnungszeiten, APC-Ratio geringfügig veränderlich

Protein S (Aktivität/clotting): Anstieg, Ausmaß: deutlich

Lupusantikoagulant (dRVVT): starker Anstieg der Gerinnungszeiten, falsch positive Ratiobildung möglich.

Antithrombin (Nachweis über Xa): Anstieg, Ausmaß: mäßig

Mögliche Interferenz von Rivaroxaban (Xarelto) mit Gerinnungsbefunden:

Parameter (Nachweisart/Hersteller)	Veränderung (dosisabhängig)	Einheit
PTZ	↓↓	%
INR	↑↑	Ratio
aPTT	↑	s
Thrombinzeit	↔	s
Fibrinogen (Clauss)	↔	mg/dl oder g/l
Faktoren VIII, IX, XI, XII	↓↓	%
Faktoren II, V, VII, X	↓↓	%
Faktor XIII (Fa. Siemens)	↔	%
APC-Resistenz (klassisch über aPTT)	↑ Gerinnungszeit / Ratio ↔ bis ↑	s / Ratio
APC-Resistenz (Prothrombinaktivierung)	↔	s Ratio
Protein C Aktivität (chromogen)	↔	%
Protein S Aktivität (clotting)	↑↑	%
Antithrombin (chromogen über IIa)	↔	%
Antithrombin (chromogen über Xa)	↑	%
Plasminogen Aktivität (chromogen)	↔	%
Von Willebrand Faktor Aktivität/ VWF:RCo	↔	%
Von Willebrand Faktor Antigen	↔	%
Lupusantikoagulanz (dRVVT)	↑↑↑ Gerinnungszeit / Ratio ↑	s / Ratio

Zusammenfassung einer akkordierten Untersuchung in 6 Zentren der Arbeitsgruppe (Wien Hietzing-Rosenhügel, Med.Uni.Wien AKH, Landeskrankenhaus St-Pölten, AKH-Linz, Klinikum Wels, Univ.Klinikum Innsbruck) mit unterschiedlichen Nachweissystemen (Reagenzien/Geräten). Untersuchte Konzentration Rivaroxaban: 0,0 bis 0,49 µg/ml (Hyphen Biomed, Frankreich)

WORK IN PROGRESS !!

Rechtlicher Hinweis:

Die Stellungnahme dient lediglich einer allgemeinen Information und spiegelt das labormedizinische Wissen, die Erfahrungen, Einschätzungen und Meinungen der Mitglieder der Arbeitsgruppe wieder. Es wird keine Gewähr für die Vollständigkeit der Stellungnahme noch für deren inhaltliche Richtigkeit geleistet.