

NEUE ANTIKOAGULANZIEN

Version 1 vom 12.07.10

In Österreich sind derzeit „neue“ Antikoagulanzen v.a. im Bereich der Orthopädie zur Thromboembolieprophylaxe und zur Therapie der HIT-2 in Verwendung, werden jedoch voraussichtlich mit Ende 2010 für andere Indikationen (z.B. Vorhofflimmern) zugelassen werden. Nachstehende Tabelle gibt eine Übersicht über die Substanzen sowie deren Wirkungsmechanismen, HWZ, und Elimination.

Tabelle 1: Auflistung der Antikoagulanzen

Handelsname	Substanz	Wirkungsmechanismus	HWZ	Elimination
ARGATRA	Argatroban (aktive Substanz)	Direkter Thrombin – Inhibitor (reversibel)	45 min	hepatisch
REFLUDAN	Lepirudin (aktive Substanz)	Direkter Thrombin – Inhibitor (irreversibel)	1-2h	renal
PRADAXA	Dabigatran (Prodrug)	Direkter Thrombin – Inhibitor (reversibel)	14h	renal
ARIXTRA	Fondaparinux (aktive Substanz)	indirekter (ATIII- vermittelt) Xa –Inhibitor (reversibel)	15h	renal
XARELTO	Rivaraxoban (aktive Substanz)	Direkter Xa –Inhibitor (reversibel)	9h	renal/hepatisch

Diese neuen Antikoagulanzen können in Abhängigkeit von Dosierung, Wirkungsmechanismus sowie des Blutabnahmezeitpunktes zu signifikanten Beeinflussungen der meisten Gerinnungstests führen. Diese Beeinflussungen sind konzentrationsabhängig und bisher nur z.T. durch Literatur belegt, weitere können aber prinzipiell auf Grund der Wirkungsmechanismen nicht ausgeschlossen werden (siehe Tabelle 2).

Zusätzlich muss ausdrücklich festgehalten werden, dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch keine Aussagen über das Ausmaß einer Beeinflussung von sog. Point-of-Care Testsystemen (e.g. ROTEM) getroffen werden können.

Tabelle 2: **Beschriebene** versus theoretisch anzunehmende Interferenzen

Antikoagulans	Gerinnungsparameter	Quelle
ARGATRA (Argatroban) DTI	PTsec↑, PT%↓, INR ↑ aPTT ↑ Thrombinzeit ↑ Fibrinogen (Clauss) ↓ Antithrombin (FIIa) ↑ FaktorenII-XII ↓ FaktorXIII chromogen ↓ LA-Screening (DRVVT) ↑ LA-Confirmation (DRVVT) ↑ ProteinS clotting ↑	Die Einflüsse von Antikoagulanzen auf Routine- und Spezialdiagnostik im Gerinnungslabor, Lindhoff-Last, Johann-Wolfgang-Goethe Universitätsklinikum, Frankfurt a.M., 09
REFLUDAN (Lepirudin) DTI	PTsec↑, PT%↓, INR ↑ aPTT ↑ Thrombinzeit ↑ Fibrinogen (Clauss) ↓ AntithrombinIII (FIIa) ↑ FaktorenII-XII ↓ FaktorXIII chromogen ↓ LA-Screening (DRVVT) ↑ LA-Confirmation (DRVVT) ↑ ProteinS clotting ↑	Die Einflüsse von Antikoagulanzen auf Routine- und Spezialdiagnostik im Gerinnungslabor, Lindhoff-Last, Johann-Wolfgang-Goethe Universitätsklinikum, Frankfurt a.M., 09
PRADAXA (Dabigatran) DTI	PTsec↑, PT%↓, INR ↑ aPTT ↑ AntithrombinIII (FIIa) ↑ Fibrinogen (Clauss) ↓ Thrombinzeit ↑ FaktorII-FaktorXII ↓ FaktorXIII chromogen ↓ LA-Screening (DRVVT) ↑ LA-Confirmation (DRVVT) ↑ ProteinS clotting ↑	Die Einflüsse von Antikoagulanzen auf Routine- und Spezialdiagnostik im Gerinnungslabor, Lindhoff-Last, Johann-Wolfgang-Goethe Universitätsklinikum, Frankfurt a.M., 09 theoretisch anzunehmen, nicht beschrieben
ARIXTRA (Fondaparinux)	FaktorVIII↓ ProteinS Clotting ↑	Die Einflüsse von Antikoagulanzen auf Routine- und Spezialdiagnostik im Gerinnungslabor, Lindhoff-Last, Johann-Wolfgang-Goethe Universitätsklinikum, Frankfurt a.M., 09
XARELTO (Rivaroxaban)	PTsec↑↑, PT %↓↓, INR ↑↑ aPTT ↑ aFXa↓ (UFH, LMWH,...) LA-Ratio (DRVVT)↑ ROTEM: CT,CFT ↑ FaktorVIII↓ ProteinS Clotting ↑	Coagulation assays to measure rivaroxaban pharmacodynamic effects, Samama et al., Thrombosis and Haemostasis 103.4/2010 theoretisch anzunehmen, nicht beschrieben

Tabelle 3: Welche Gerinnungsanalysen können nach derzeitigem Wissensstand angefordert werden, ohne daß mit einer Beeinflussung zu rechnen ist?

Antikoagulans	Gerinnungsparameter	Quelle
Argatroban DTI	AntithrombinIII (FXa) D-Dimer ProteinC chromogen APL-AK (ELISA) Homocystein LMWH-Assays Reptilasezeit	Die Einflüsse von Antikoagulanzen auf Routine- und Spezialdiagnostik im Gerinnungslabor, Lindhoff-Last, Johann-Wolfgang-Goethe Universitätsklinikum, Frankfurt a.M., 09 ÖGLMKC-Vortrag Antikoagulanzen, Doz. Haushofer, 09
Lepirudin DTI	AntithrombinIII (FXa) D-Dimer ProteinC chromogen APL-AK (ELISA) Homocystein LMWH-Assays Reptilasezeit	Die Einflüsse von Antikoagulanzen auf Routine- und Spezialdiagnostik im Gerinnungslabor, Lindhoff-Last, Johann-Wolfgang-Goethe Universitätsklinikum, Frankfurt a.M., 09 theoretisch anzunehmen, nicht beschrieben
Dabigatran DTI	D-Dimer ProteinC chromogen APL-AK (ELISA) Homocystein AntithrombinIII (FXa) LMWH-Assays Reptilasezeit	Die Einflüsse von Antikoagulanzen auf Routine- und Spezialdiagnostik im Gerinnungslabor, Lindhoff-Last, Johann-Wolfgang-Goethe Universitätsklinikum, Frankfurt a.M., 09 theoretisch anzunehmen, nicht beschrieben
Fondaparinux	PT (%), aPTT (sec) – kein signifikanter Unterschied LA-Ratio (DRVVT) Thrombinzeit Fibrinogen nach Clauss AntithrombinIII (FIIa) AntithrombinIII (FXa) D-Dimer ProteinC chromogen/clotting LA-Screening/Confirmation (DRVVT) APL-AK (ELISA) Homocystein FII FIX FX FXIII chromogen Reptilasezeit	Coagulation assays to measure rivaroxaban pharmacodynamic effects, Samama et al., Thrombosis and Haemostasis 103.4/2010 Die Einflüsse von Antikoagulanzen auf Routine- und Spezialdiagnostik im Gerinnungslabor, Lindhoff-Last, Johann-Wolfgang-Goethe Universitätsklinikum, Frankfurt a.M., 09 theoretisch anzunehmen, nicht beschrieben

Rivaraxoban	D-Dimer ProteinC chromogen APL-AK (ELISA) Homocystein FaktorXIII chromogen <i>FaktorXIII immunologisch</i> <i>ProteinS immunologisch</i>	Die Einflüsse von Antikoagulanzen auf Routine- und Spezialdiagnostik im Gerinnungslabor, Lindhoff-Last, Johann-Wolfgang-Goethe Universitätsklinikum, Frankfurt a.M., 09
	AntithrombinIII (FIIa) Fibrinogen nach Clauss Fibrinogen derived Reptilasezeit Thrombinzeit	ÖGLMKC-Vortrag Antikoagulanzen, Doz. Haushofer 09
	LA-Screening/Confirmation (DRVVT) ProteinC clotting FaktorII, IX, X	theoretisch anzunehmen, nicht beschrieben

Die im Patientenplasma enthaltenen „neuen“ Gerinnungshemmer können auch in Abhängigkeit vom eingesetzten Reagenz die Analytik so beeinflussen, dass die Analyseergebnisse nicht zwingend die Gerinnungshemmung und damit die *in-vivo* Gerinnungssituation widerspiegeln.

Es kann davon ausgegangen werden, dass das Ausmaß der Beeinflussung zum Zeitpunkt des Spitzenspiegels (1-4h nach Verabreichung) am Stärksten ist. Allerdings ist auf Grund von individuellen Ko-Medikationen und der Metabolisierung der neuen Antikoagulanzen über das Cytochrom p450 bzw. P-Glykoprotein-System mit dem Auftreten von Arzneimittelinteraktionen (z.B. Pantoprazol, Amiodaron, etc.) zu rechnen. Darüber hinaus ist auch bei Vorliegen von Polymorphismen in den genannten Systemen wie auch bei Akkumulation durch eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion mit bedeutsamen interindividuellen Schwankungen zu rechnen.

Für Routine-Gerinnungsanalysen (z. B. zur Feststellung etwaiger Gerinnungsdefekte) wird empfohlen, die Blutabnahme **vor** Verabreichung der nächsten Dosis durchzuführen, da zu diesem Zeitpunkt –zumindest theoretisch– von den geringsten Störungen der entsprechenden Testsysteme ausgegangen werden kann.

Obwohl laut Herstellerangaben kein „Monitoring der „neuen“ Antikoagulanzen erforderlich ist, wird in vielen Situationen des klinischen Alltags die Bestimmung dieser Substanzen erforderlich sein. Als Beispiele seien genannt: Verdacht auf Überdosierung, Blutungskomplikation, dringender invasiver Eingriff, Medikamenteninteraktionen, Niereninsuffizienz, Hepatopathie, Multimorbidität, geringes od. hohes Alter, schlechter Allgemeinzustand, Schwangerschaft, Adipositas, fragliche Compliance, etc.

Für orientierende Wirkspiegelbestimmungen oder Compliance-Überprüfungen der „neuen“ Antikoagulanzen sind die IVD-Hersteller gefordert, entsprechende CE-gekennzeichnete Nachweissysteme sowie Kalibratoren und die aktiven Wirksubstanzen verfügbar zu machen, damit die Fachärzte für Med. und Chemische Labordiagnostik die erforderlichen Validierungsmaßnahmen zur Qualitätssicherung ergreifen können.

Wir weisen eindringlich darauf hin, dass ohne Kenntnis der verabreichten Medikation eine Beurteilung der Plausibilität der Testergebnisse (Erkennung von Artefakten, Störungen im Testsystem, etc) nicht möglich ist. Interpretationen von Gerinnungsuntersuchungen unter dem Einfluss der „neuen“ Antikoagulanzen werden bis zum Vorliegen ausreichender praktischer Erfahrungen zur Beeinflussung der eingesetzten Testsysteme und verwendeten laborspezifischen Reagenzien nur sehr eingeschränkt und nur im intensiven Dialog mit den klinischen Kollegen möglich sein.

Wir sind bemüht, kontinuierlich Updates zu diesem Thema zu erstellen.
Für weitere Fragen Kontaktaufnahme mit OA Schnapka-Köpf (Dect:80650) erbeten.