



## Direkte orale Antikoagulantien

(Version 1 / Mai 2013)

Im ZIMCL stehen derzeit für das Monitoring von Pradaxa bzw. Xarelto folgende Testverfahren zur Verfügung:

Dabigatran (Pradaxa):

aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)  
Thrombinzeit (TZ) und  
der spezifisch kalibrierte Hemoclot-Thrombin-Inhibitor-Test

Rivaroxaban (Xarelto):

der spezifisch kalibrierte Anti-Faktor Xa-Assay (Biophen DIXa-I)

*Bei Patienten, die eine Blutungskomplikation haben und/oder dringend operiert werden müssen, kann nach derzeitigem Wissensstand bei folgenden Befunden **Dabigatran <50 ng/ml**; unauffälliger **aPTT (26-37 sec)** sowie unauffälliger **TZ (15-21 sec)** und **Rivaroxaban <20 ng/ml** mit hoher Wahrscheinlichkeit eine NOAC-Einnahme ausgeschlossen werden.*

Aufgrund des steigenden Einsatzes der neuen oralen Antikoagulantien ergeben sich im klinischen Alltag vermehrt Situationen, in denen ein vorliegender Einfluss dieser Medikamente auf die Gerinnung abgeschätzt und labordiagnostisch abgeklärt werden muss.

Im Notfallbereich soll die Labordiagnostik bei der Entscheidungsfindung, zum Beispiel, ob Interventionen gesetzt werden können, als Unterstützung dienen.

Dieses Rundschreiben soll darüber aufklären, wie sich die Anwesenheit dieser neuen Substanzen auf die verschiedenen Gerinnungstests auswirkt und wie ein mögliches Vorhandensein mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann.

### MEDIKAMENTEN-KURZINFO

**Dabigatran (Pradaxa)** ist ein **direkter Thrombininhibitor**. Es hemmt sowohl freies als auch fibringebundenes Thrombin und die thrombininduzierte Thrombozytenaggregation. Das oral verabreichte Prodrug Dabigatranetexilat wird über das P-Glykoprotein in die aktive Form Dabigatran umgewandelt. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt bei ca. 7%. Die durchschnittliche terminale Halbwertszeit beträgt 11 Stunden. Ein Großteil von Dabigatran wird renal ausgeschieden.

**Rivaroxaban (Xarelto)** ist ein hoch selektiver, **direkter Inhibitor von Faktor Xa**. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt 80-100%, und die maximale Plasmakonzentration wird ca. 2-4h nach oraler Gabe erreicht. Rivaroxaban wird über das P-Glykoprotein und über CYP3A4 verstoffwechselt. Die durchschnittliche terminale Halbwertszeit nach oraler Gabe von Rivaroxaban beträgt 7-11 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt zu 2/3 über die Leber und zu 1/3 über die Niere.

## NACHWEIS-METHODEN IM ZIMCL

Für beide Antikoagulantien stehen im ZIMCL Methoden zur Verfügung, mit denen die hemmende Wirkung der Substanzen erfasst werden können. Es handelt sich dabei um „Aktivitätstests“, bei denen nur die Wirkungen der Medikamente und nicht die Substanzen selbst nachgewiesen werden.

**Tabelle 1** Interferenzen mit anderen Substanzen

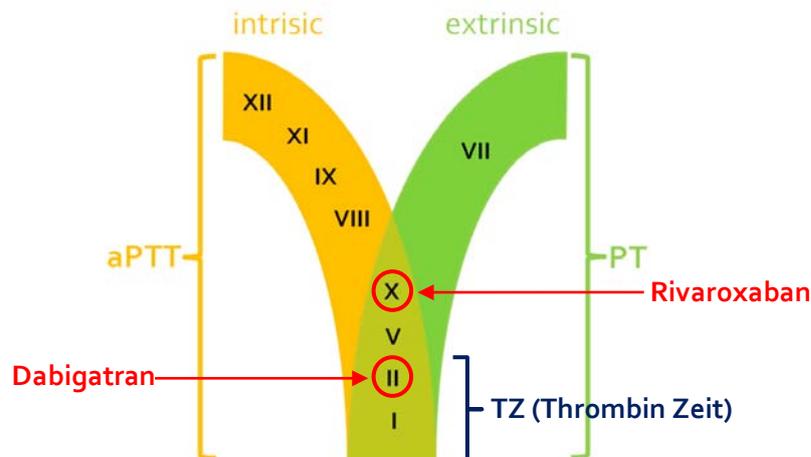
	<b>Dabigatran (Pradaxa)</b> Hemoclot Thrombin Inhibitor Assay	<b>Rivaroxaban (Xarelto)</b> Biophen DiXa-I Assay
Unempfindlich gegenüber	Vitamin K Antagonisten, Faktorenmängel oder -überschüsse	üblichen therapeutischen Bereichen von Heparinen und Heparin-ähnlichen Substanzen wie UFH (auch unter Vollheparinisierung), LMWH, Fondaparinux und Natrium Danaparoid
Gestört durch	andere Thrombinhemmstoffe (Heparin, Argatroban, Hirudin, Bilavirudin)	Heparine deutlich über dem therapeutischen Bereich (z.B.: Abnahme aus dem Katheter nach Spülung mit UFH,...)
Beeinflussung		Die Nachweismethode für Heparine/Heparin-ähnliche Substanzen wird durch die Pharmakotherapie mit direkten Xa-Inhibitoren wie z.B.: Rivaroxaban falsch positiv beeinflusst.

## INTERFERENZEN MIT GERINNUNGSANALYSEN

Der Wirkmechanismus von Dabigatran und Rivaroxaban beruht auf einer direkten Hemmung von Einzelfaktoren. Es ist nicht - wie bei den Heparinen - das Vorhandensein von Antithrombin für die Wirkung notwendig. Dabigatran hemmt direkt Thrombin (Faktor II), während die antikoagulatorische Wirkung von Rivaroxaban durch eine direkte Hemmung von Faktor X erfolgt. Die meisten Gerinnungstests basieren auf einer Bestimmung der Zeit, die es braucht, bis der Gerinnungseintritt - die Fibrinbildung - erfolgt.

Aus diesem Grund sind sowohl die globalen Tests, die aPTT und die PT durch direkte Thrombin-, als auch durch direkte FaktorX-Inhibitoren beeinflusst. Da auch die in der Gerinnungskaskade höher stehenden Einzelfaktoren über die Clotbildung bestimmt werden, können auch diese mehr oder weniger stark durch das Vorhandensein von direkten Antikoagulantien beeinträchtigt sein. Die Thrombinzeit ist durch Dabigatran stark beeinflusst, während Rivaroxaban keine Auswirkung auf diesen Test hat.

Auch die funktionelle Bestimmung von FXIII wird beeinflusst, da bei der im ZIMCL verwendeten Methode, die Reaktion mit Thrombin gestartet wird, welches FIII in FXIIIa umwandelt. Durch das Vorhandensein eines direkten Thrombininhibitors wird weniger FXIIIa gebildet und die Bestimmung verfälscht.



**Abbildung 1** Wirkmechanismus von Dabigatran und Rivaroxaban in Zusammenschau mit den globalen Gerinnungstests und der Gerinnungskaskade.

Nachweis von Dabigatran:

Durch den Testaufbau des Anti-Faktor IIa-Assays (Hemoclot-Thrombin-Inhibitor-Test) ist der Test gegenüber Faktorenmängeln oder –überschüssen relativ unempfindlich. Nur andere im Plasma enthaltene direkte Thrombininhibitoren, wie zum Beispiel Heparin, Argatroban, Hirudin oder Bilavirudin können das Testergebnis verfälschen. Dieser Test basiert auf der Hemmung einer definierten, konstanten Thrombinaktivität. Die Gerinnung wird durch Zugabe von Thrombin ausgelöst und die Zeit bis zur Gerinnungsbildung ist direkt proportional zur Dabigatran-Konzentration. In Tabelle 2 sind die Einflüsse von Dabigatran und Rivaroxaban auf die im ZIMCL eingesetzten Gerinnungstests zusammengefasst.

Nachweis von Rivaroxaban:

Auch der Nachweis von Rivaroxaban erfolgt über eine Bestimmung der hemmenden Wirkung der Substanz. Der Test wird durch übliche **therapeutisch** eingesetzte Konzentrationen von Heparinen und Heparin-ähnlichen Substanzen wie UFH, LMWH, Fondaparinux und Natrium Danaparoid nicht gestört. Allerdings wird der Test gestört durch Heparine, die deutlich über dem therapeutischen Bereich liegen (z.B.: Abnahme aus dem Katheter nach Spülung mit UFH). Umgekehrt stört Rivaroxaban die Bestimmung von UFH und LMWH stark.

Zusammenfassung der Interferenzen:

Die „neuen oralen Antikoagulantien“ nehmen auf einige Gerinnungsanalysen einen Einfluss und können je nach verwendetem Testsystem stärker oder schwächer ausgeprägt sein. Die folgenden Beeinträchtigungen gelten für die im ZIMCL verwendeten Reagenzien in Verbindung mit den im ZIMCL verwendeten Geräten. Die Informationen zu anderen Testsystemen und Reagenzien finden sich auf der Homepage der ÖGLMKC ([www.oeglmkc.at](http://www.oeglmkc.at)).

**Tabelle 2** Einfluss von Dabigatran und Rivaroxaban auf die verschiedenen Gerinnungstests.

Parameter (Nachweisart/Hersteller)	Dabigatran	Rivaroxaban	Einheit
PTZ	↓↓	↓↓	%
INR	↑↑	↑↑	Ratio
aPTT	↑↑	↑	s
Thrombinzeit	↑↑↑ bis Unmessbarkeit	↔	s
Fibrinogen (Clauss)	↓↓	↔	mg/dl
Faktoren VIII, IX, XI, XII	↓↓	↓↓	%
Faktoren II, V, VII, X	↓	↓↓	%
Faktor XIII	↓↓↓	↔	%
Protein C Aktivität (chromogen)	↔	↔	%
Protein S Aktivität (clotting)	↑↑	↑↑	%
Antithrombin-III (chromogen über IIa)	↑	↔	%
Antithrombin-III (chromogen über Xa)	↔	↑	%
Plasminogen Aktivität (chromogen)	↔	↔	%
Von Willebrand Faktor Aktivität/ VWF:RCo	↔	↔	%
Von Willebrand Faktor Antigen	↔	↔	%
Lupusantikoagulanz (dRVVT)	↑↑↑ Gerinnungszeit / Ratio ↑	↑↑↑ Gerinnungszeit / Ratio ↑	s / Ratio

*Wir möchten noch darauf hinweisen, dass im ZIMCL die APC-Resistenz quantitativ über die FaktorV-Leiden-Aktivität (%) bestimmt wird, unter Dabigatran- bzw. Rivaroxaban-Therapie jedoch ausnahmslos nur eine molekularbiologische Untersuchung möglich ist.*

## MONITORING

Während der Behandlung mit Dabigatran und Rivaroxaban sind in der Regel keine routinemäßigen Verlaufskontrollen der Wirkspiegel erforderlich. Jedoch können solche Verlaufskontrollen erforderlich werden bei:

- Patienten mit moderater oder schwerer Nierenfunktionsstörung
- Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung
- drohenden Arzneimittelwechselwirkungen durch unvermeidliche Therapie mit P-Glykoproteinhemmern (Amiodaron, Verapamil, Chinidin, Ketoconazol, Clarithromycin) oder P-Glykoproteininduktoren (z.B. Rifampicin, johanneskrauthaltige Präparate, Carbamazepin, Phenytoin)
- im perioperativen Setting
- im Falle einer Blutung
- Bei Rivaroxaban können zusätzlich Arzneimittelwechselwirkungen durch unvermeidliche Therapie mit CYP3A-Induktoren und Inhibitoren entstehen

Für diese Situationen stehen die für die Wirkung der Medikamente spezifischen Tests zur Verfügung. Neben diesen Tests können gerade beim Dabigatran aber auch noch weitere Gerinnungstests für die Abschätzung des möglichen Vorhandenseins der Substanz hilfreich sein.

## DABIGATRAN (PRADAXA)

Die Messung der Dabigatran-induzierten Gerinnungshemmung kann genutzt werden, um die Dabigatran-Exposition – besonders in Notfallsituationen – abzuschätzen. Daher ist es wichtig, dass der behandelnde Arzt über die Bedeutung der geeigneten Tests und deren Aussagekraft informiert ist.

Folgende Testverfahren erlauben eine bessere Beurteilung der Wirkung bzw. des Wirkspiegels von Dabigatran:

- aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)
- Thrombinzeit (TZ)
- spezifisch kalibrierter Hemoclot-Thrombin-Inhibitor-Test
- Ecarin-Clotting-Time (ECT: derzeit im ZIMCL nicht bestimmbar)

Die **aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)** kann zur schnellen Abschätzung der gerinnungshemmenden Wirkung von Dabigatran eingesetzt werden. Die Verlängerung der aPTT ist direkt von der Dabigatran-Serumkonzentration abhängig. Im unteren Bereich reagiert der Test relativ sensitiv, nimmt aber bei hoher Serumkonzentration ab, d.h.: die aPTT spricht wenig sensitiv auf die Wirkung von Dabigatran in sehr hoher Konzentration an. Daher ist die aPTT bei hohen Dabigatran-Plasmaspiegeln für die präzise Quantifizierung der Gerinnungshemmung ungeeignet.

In Studien wurde festgestellt, dass eine Verlängerung des aPTT-Wertes auf mehr als das Zweifache des oberen Grenzwertes (entspricht in der Regel einer **aPTT-Verlängerung >80 Sekunden**) bei minimalem Wirkstoffspiegel (Talspiegel, kurz vor der nächsten fälligen Pradaxa-Gabe) mit einem **erhöhten Blutungsrisiko** assoziiert werden kann.

Bei einer unauffälligen aPTT kann davon ausgegangen werden, dass die klinische Restwirkung von Dabigatran gering ist.

Die **Thrombinzeit (TZ)** evaluiert direkt die Thrombinaktivität im Plasma. Die TZ reagiert sehr sensitiv auf Dabigatran. Durch diese hohe Sensitivität werden auch geringste Dabigatran-Konzentrationen detektiert, d.h.: es kommt bei bereits geringen Plasmaspiegeln zu einer signifikanten Verlängerung der Thrombinzeit.

Daher erlaubt dieser Test nur eine qualitative Aussage darüber, ob noch Dabigatran im Plasma vorhanden ist. Die Thrombinzeit wäre z.B. geeignet, um vor elektiven Eingriffen sicher zu sein, dass keine Dabigatran-Wirkung mehr vorhanden ist.

Zum exakten Nachweis der Aktivität kann der für Dabigatran spezifisch kalibrierte **Hemoclot-Thrombin-Inhibitor-Test** verwendet werden. Dieser Test basiert auf der Hemmung einer definierten, konstanten Thrombinaktivität. Die Gerinnung wird durch Zugabe von Thrombin ausgelöst und die Zeit bis zur Gerinnselbildung ist direkt proportional der Dabigatran-Konzentration.

Eine **Dabigatran-Plasmakonzentration von >200 ng/ml** vor der Einnahme der nächsten Dosis von 150mg 2x/d (minimaler Wirkstoffspiegel, d.h.: 10-16h nach Einnahme der vorhergehenden Dosis) kann mit einem **erhöhten Blutungsrisiko** assoziiert werden.

Zielbereich:

Angegebene Bereiche sind Richtwerte und beziehen sich auf Blutabnahmen nach 2-3h nach Gabe. 62-447 ng/ml (2-3h nach Gabe)

Laut Hersteller ist bei Überschreitung nachstehender Talspiegel mit einer erhöhten Blutungsneigung zu rechnen:

Cave: Bei der Dosierung 1 x tgl. 220 mg und der Messung 20-24 Stunden nach letzter Einnahme: > 67 ng/ml.

Cave: Bei der Dosierung 2 x tgl. 150 mg und der Messung 10-16 Stunden nach letzter Einnahme: > 200 ng/ml.

Die **Prothrombinzeit** und die **Berechnung der INR** basierend auf Vitamin-K-Antagonisten behandelten Standardseren sind zur Ermittlung einer gerinnungshemmenden Aktivität von Dabigatran **ungeeignet**, da der INR-Wert **nicht** mit dem Dabigatran-Serumspiegel korreliert.

Die Veränderung der Gerinnungsparameter ist abhängig vom Zeitpunkt der Blutprobe und Einnahme der letzten Dosis. Eine Blutabnahme zwei Stunden nach Einnahme von Dabigatranetexilat (maximaler Wirkstoffspiegel) wird andere Ergebnisse bei allen Gerinnungsparametern erbringen als eine Blutabnahme, die 10-16 Stunden nach Einnahme derselben Dosis (minimaler Wirkstoffspiegel) entnommen wurde.

Zur Interpretation der Labortests sind der Zeitpunkt der letzten Dabigatran-Dosierung und der Zeitpunkt der Blutentnahme essentiell. Die Auswertung der Daten aus Zulassungsstudien hat gezeigt, dass vor allem erhöhte Talspiegel auf ein erhöhtes Blutungsrisiko hinweisen können. Daher wird bei V.a. Überdosierung bei Patienten mit Pradaxa-Therapie eine Blutentnahme im Talspiegel empfohlen, d.h.: 12-16 Stunden nach der letzten Kapsleinnahme bzw. vor der nächsten Dosis.

## RIVAROXABAN (XARELTO)

### Exakte Messung der Rivaroxaban-Konzentration mittels Anti-FXa-Assay (Biophen DIXA-I):

Das Monitoring von Rivaroxaban erfolgt mittels einer 2-Stufen-Methode, die auf der Hemmung einer konstanten Menge zugesetzten FaktorXa durch das in der Probe nachzuweisende Rivaroxaban und anschließender Spaltung eines FaktorXa-spezifischen chromogenen Substrates (SXA-11) durch den restlichen FaktorXa basiert. Dabei wird der Farbstoff para-Nitroanilin (pNA) aus dem chromogenen Substrat freigesetzt. Die Menge des freigesetzten pNA korreliert mit der FaktorXa-Restaktivität. Die Farbentwicklung, gemessen bei 405nm, ist damit umgekehrt proportional zur Rivaroxaban-Konzentration in der Probe.

Zielbereiche:

Angegebene Bereiche sind Richtwerte und beziehen sich auf Blutabnahmen nach 2-4h nach Gabe.

1x tgl. 10mg: 91-196 ng/ml

Cave: Der Talspiegel (10mg 1xtgl.) sollte nicht über 38 ng/ml liegen

2x tgl. 15mg: 176-459 ng/ml

Cave: Der Talspiegel (2xtgl. 15mg) sollte nicht über 96ng/ml liegen.

1x tgl. 20mg: 160-360 ng/ml

Cave: Der Talspiegel (1x tgl. 20mg) sollte nicht über 237ng/ml liegen.

Rivaroxaban beeinflusst als FaktorXa-Antagonist in unterschiedlichem Ausmaß die üblichen, globalen Gerinnungstests wie z.B. die aktivierte partielle Thromboplastinzeit sowie die Prothrombinzeit (Quick-Wert).

Dabei zeigt sich eine konzentrationsabhängige Verlängerung der Gerinnungszeiten. Allerdings ist die aPTT-Verlängerung auch bei den höchsten Konzentrationen von Rivaroxaban (bis 80mg Tagesdosis) wenig ausgeprägt und daher zur Bestimmung der pharmakodynamischen Wirkung von Rivaroxaban ungeeignet.

Die PT reagiert empfindlich und korreliert linear mit steigenden Plasmakonzentrationen von Rivaroxaban. Allerdings ist die Dosis/Wirkungsbeziehung zwischen den verschiedenen PT-Reagenzien unterschiedlich. Laut unseren bisherigen, geringen Erfahrungswerten kann die PT für das Monitoring nicht verwendet werden. Ebenso wenig eignet sich die PT als Prädiktor für mögliche Blutungsereignisse

## PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

In Tabelle 1 sind die wichtigsten Eigenschaften von Dabigatran und Rivaroxaban zusammengefasst. Die Stoffwechselwege mit den möglichen Wechselwirkungen sind im Anschluss an die Tabelle zu finden.

**Tabelle 3** Eigenschaften von Dabigatran und Rivaroxaban.

Wirkstoff	Dabigatran	Rivaroxaban
Handelsname	Pradaxa	Xarelto
Wirkmechanismus	Anti-FIIa (ohne AntithrombinIII)	Anti-Xa (ohne AntithrombinIII)
Nierenfunktion Krea-Clearance	30-50ml/min → low dose <30ml/min → KI	15-30ml/min → Vorsicht! <15ml/min → KI
Renale Elimination	85%	33%
Leber-Funktion	KI bei schwerer Leberfunktionsstörung	KI bei schwerer Leberfunktionsstörung
ältere Patienten	>60 v.a. ♀ Metabolismus ↓ → Dosisreduktion	keine Dosisanpassung
Halbwertszeit	12 - 14 h	7 - 11 h
Wirkungseintritt	2 h	2 - 4 h
Wechsel-Wirkungen	P-Glykoprotein-Induktoren P-Glykoprotein-Inhibitoren	P-Glykoprotein-Induktoren P-Glykoprotein-Inhibitoren CYP3A4-Induktoren CYP3A4-Inhibitoren
Einflüsse von anderen Substanzen auf den Test (Hämoclot bzw. DiXal-I)	Heparin oder weiterer nicht der zu bestimmenden Thrombinhemmstoffe können den Test beeinflussen und die Gerinnungszeiten verlängern	Test ist unempfindlich gegen indirekte anti-FXa Aktivitäten im üblichen therapeutischen Bereich von Heparinen und Heparin-ähnlichen Substanzen wie UFH, LMWH, Fondaparinux/Arixtra, Natrium Danaparoid

P-Glykoprotein-Induktoren: Rifampicin, Johanniskraut, Carbamazepin und Phenytoin.

P-Glykoprotein-Inhibitoren: Amiodaron, antifungale Azole, Antimalaria-Medikation, Carbonsäure, Chinidin, Cyclosporin, Phenotiazin, Thioxanthon und Verapamil.

CYP3A4-Induktoren: Proteaseinhibitoren, Barbiturate, Carbamazepin, Glucokortikoide, Johanniskraut, Modafinil, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Pioglitazon, Rifabutin, Rifampicin und Troglitazon.

CYP3A4-Inhibitoren: reverse Transkriptase-Inhibitoren, Klarithromycin, Itraconazol, Ketoconazol, Nefazodon, Saquinavir, Telithromycin, Aprepitant, Erythromycin, Fluconazole, Grape Fruit Saft, Verapamil, Diltiazem, Cimetidin, Amiodaron, Chloramphenicol, Ciprofloxacin, Delaviridin, Diethyldithiocarbamat, Fluvoxamin, Gestoden, Imatinib, Mibefradil, Mifepriston, Norfloxacin, Norfluoxetin, Sternfrucht und Voriconazol.

## LITERATUR & QUELLEN

- Schott et al. Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern. Empfehlungen zum Einsatz der neuen Antikoagulantien Dabigatran (Pradaxa®) und Rivaroxaban (Xarelto®). Arzneimittelkommission . Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. 2012 September.
- Spannagl et al. Blutungsrisiko und Blutungsnotfälle unter Rivaroxaban. Hämostaseologie. 2012, 32: 287-293.
- Spannagl et al. Therapie mit Dabigatran. Hämostaseologie. 2012, 32: 294-305.
- Hankey et al. Dabigatran Etexilate: A New Oral Thrombin Inhibitor. Circulation 2011, 123:1436-1450.
- Samama et al. Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban – an oral, direct factor Xa inhibitor. Thromb Haemost. 2010, 103(4):815-25.
- Bauernsachs. Neue Antikoagulanzen. Hämostaseologie 2008, 28: 21–26.
- van Ryn et al. Dabigatran etexilate - a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. Thromb Haemost 2010, 103:1116-27.
- Blommel et al. Dabigatran etexilate: A novel oral direct thrombin inhibitor. Am J Health Syst Pharm. 2011, 15;68(16):1506-19.
- Yeh et al. Oral direct factor Xa inhibitors. Circ Res. 2012, 28, 111(8):1069-78.
- Ratgeber für Ärzte zur Verordnung von Pradaxa, Boehringer Ingelheim, August 2011.
- Mueck et al, Population pharmacokinetics and Pharmacodynamics Thromb. Haemost. 2008, 100:453-461