

## Labordiagnostik unter Antikoagulation

G. Siegert<sup>1</sup>, K. Liebscher<sup>2</sup>, J. Beyer-Westendorf<sup>3</sup>, S. Gehrisch<sup>1</sup>, U. Platzbecker<sup>4</sup>, U. Scholz<sup>5</sup> und die aktiven Mitglieder des überregionalen Qualitätszirkels „Hämostaseologie“<sup>6</sup>

### Situation in der Praxis

Laborwerte werden mit, oft aber auch aus Routine ohne eine klare Fragestellung angefordert. Zu diesen sogenannten Routineparametern gehört auch der Globaltest der Blutgerinnung, die Thromboplastinzeit, in der Praxis auch als Quick-Wert bezeichnet. In der stabilen Phase der Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten wird der sonst in % der Norm ausgegebene Laborparameter als International Normalized Ratio (INR) berechnet. Da dem Labor häufig nicht bekannt ist, ob sich der Patient in dieser Phase befindet, geben die meisten Laboratorien die Thromboplastinzeit (den Quick-Wert) generell in % der Norm und als INR aus. Eine Interpretation des Wertes ohne Kenntnis der Anamnese, der klinischen Situation und Fragestellung sowie der Medikation von Antikoagulanzen aller Art kann sowohl durch den behandelnden Arzt als auch durch das Labor zu fatalen Fehlern führen, wie die Interpretationsmöglichkeiten für eine INR von 2,5 zeigen:

1. Es handelt sich um eine Laborüberwachung unter Therapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten, der Wert liegt im Zielbereich.

2. Der Patient nimmt keinen vom Arzt verordneten Vitamin K-Antagonisten ein,
  - hat aber eine bereits deutlich eingeschränkte Leberfunktion
  - hat einen hereditären Faktormangel (z.B. Faktor II, V, VII, X, deutliche Hypofibrinogenämie)
  - hat einen erworbenen Inhibitor gegen einen Gerinnungsfaktor (sehr selten)
  - hat einen Vitamin-K-Mangel zum Beispiel durch Cholestase oder Kurzdarmsyndrom
3. Es besteht eine Eigen- oder Fremddtoxikation mit Vitamin-K-Antagonisten, die sich in einer Kurzanamnese nicht darstellt.
4. Der Patient nimmt einen direkten oralen Faktor-Xa-Inhibitor ein. Da für die Medikation keine Laborkontrolle erforderlich ist, erwartet der Arzt den Einfluss auf den Laborwert möglicherweise nicht und das Labor kann in Unkenntnis der Medikation nicht darauf hinweisen.
5. Der Patient nimmt einen direkten oralen Faktor-IIa-Inhibitor ein. Da für die Medikation keine Laborkontrolle erforderlich ist, erwartet der Arzt den Einfluss auf den Laborwert möglicherweise nicht und das Labor kann in Unkenntnis der Medikation nicht darauf hinweisen.

### Historische Entwicklung der Antikoagulanzen

Der Umgang mit Antikoagulanzen gehört infolge zahlreicher Indikationen zur täglichen klinischen Tätigkeit von Ärzten. Unfraktioniertes Heparin (Standardheparin) und die Vitamin-K-Antagonisten (Phenprocoumon, Coumadin) stehen seit vielen Jahren zur Verfügung. Ihre Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sowie die entsprechenden Nebenwirkungen sind bekannt und die Therapieoptionen etabliert. Beide Medikamentengruppen üben nicht nur einen Einfluss auf Laborparameter aus, für ihre Dosierung ist eine Laborüberwachung (Monitoring) erforderlich. Noch heute ist allerdings nicht allen Anwendern klar, dass das Maß der Testveränderung stark von den im Labor eingesetzten Reagen-

zien abhängig ist. Mit dem Einsatz von niedermolekularen Heparinen und den Pentasacchariden, für deren Dosierung das Monitoring entfallen ist, mussten sich die Therapeuten mit dem Umstand vertraut machen, dass trotz der Antikoagulation in vivo bei Gerinnungskontrollen im Labor keine Veränderungen der gängigen Globalteste wie Thromboplastinzeit (Quick-Wert) und aPTT zu verzeichnen sind. Das brachte besonders im chirurgischen Bereich die Gefahr mit sich, den Grad der Antikoagulation zu unterschätzen. Für eine Spiegelbestimmung, zum Beispiel bei Einschränkung der Nierenfunktion, wurden bereits unter diesen Medikamenten spezielle Laboruntersuchungen erforderlich (Anti-Xa-Spiegel).

Auf dem Weg zum sogenannten idealen Antikoagulanzen hat sich in den letzten Jahren eine Substanzklasse etabliert, die ihre Wirkung nicht wie ihre Vorgänger indirekt ausübt, sondern das aktive Zentrum von Gerinnungsenzymen direkt beeinflusst. Als neue oral zu verabreichende Substanzklasse wurden die Präparate als sogenannte NOAK (Neue Orale Antikoagulanzen) bezeichnet. Synonyme Bezeichnungen sind DOAK (Direkte Orale Antikoagulanzen) oder NVKA (Nicht-Vitamin-K-Antagonisten). Auch für die Medikation der NOAK ist keine Laborüberwachung erforderlich. Im Gegensatz zu den niedermolekularen Heparinen sind aber unter NOAK die Gerinnungsteste in Abhängigkeit vom Abnahmezeitpunkt nach der Tabletteneinnahme und vom eingesetzten Reagenz verändert (Tab. 1).

### Laborkontrollen unter Antikoagulanzen

Für Laborkontrollen unter einer Therapie mit Antikoagulanzen gibt es unterschiedliche Indikationen. Grundsätzlich sollte vor Beginn der Medikation eine Bestimmung der Globalteste erfolgen, um bestehende hereditäre oder erworbene Gerinnungsstörungen auszuschließen. Für das Monitoring der Vitamin-K-Antagonisten hat sich die Thromboplastinzeit (Quick-Wert), Reagenz-unabhängig berechnet als INR, seit Jahren

1) Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Universitätsklinikum Dresden

2) Institut für Transfusionsmedizin und Klinische Hämostaseologie, Klinikum St. Georg Leipzig

3) UniversitätsGefäßCentrum, Universitätsklinikum Dresden

4) Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Medizinische Klinik I, Dresden

5) Zentrum für Blutgerinnungsstörungen, MVZ Labor Dr. Reising-Ackermann und Kollegen, Strümpellstraße 40, 04289 Leipzig

6) J. Wendisch/ Dresden, H. Sirb/ Lichtenstein, R. Knöfler/ Dresden, A. Siegemund/ Leipzig

Tab. 1: Wirkungsweise, Monitoring und Einfluss von Antikoagulanzen auf die Globalteste der Gerinnung

	Cumarin (z.B. Falithrom®)	Standardheparin (z.B. Liquemin®)	Nieder-molekulares Heparin (NMH) (z.B. Clexane®)	Xa-Inhibitor (z.B. Xarelto®, Eliquis®)	Ila-Inhibitor (z.B. Pradaxa®)
Applikation	oral	i.v.	s.c.	oral	oral
Wirkung	Vitamin K-Antagonist	Indirekte Hemmung von Ila > Xa (über Antithrombin)	Indirekte Hemmung von Xa > Ila (über Antithrombin)	Direkte Hemmung von Xa	Direkte Hemmung von Ila
Überwiegende Elimination	hepatisch	hepatisch / renal	renal/ hepatisch	hepatisch / renal	renal
Geeigneter Test zur Medikamentenspiegel-Bestimmung	INR	aPTT (Anti-Xa Standardheparin kalibriert)	Anti-Xa NMH-kalibriert	Anti-Xa Rivaroxaban-/Apixaban kalibriert	Verdünnte Thrombinzeit, Ecarinzeit
Laborkontrolle zur Dosierung generell erforderlich	ja	ja	Nein, aber kurzfristig möglich	nein	nein
Indikationen für Monitoring bei sonst fester Dosierung			Blutungen, Thrombosen Niereninsuffizienz, extremer BMI, Kinder, Schwangere	Blutungen, Thrombosen, Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz, extremer BMI	Blutungen, Thrombosen, Niereninsuffizienz, extremer BMI
Einfluss auf Globalteste der Gerinnung	TPZ (Quick) > aPTT	aPTT, TPZ (Quick-Wert) in Abhängigkeit vom Reagenz	In der Regel nicht	Thromboplastinzeit (Quick-Wert) abhängig vom Reagenz	Thrombinzeit, aPTT, Thromboplastinzeit TPZ (Quick-Wert) abhängig vom Reagenz

etabliert. Die aPTT steht für die Überwachung der Therapie mit Standardheparin zur Verfügung.

Häufige Indikationen für Laborkontrollen der Hämostase unter Antikoagulanzen, deren Dosierung nicht einem Monitoring unterliegen, sind: Verdacht auf Über- oder Unterdosierung bei Nierenfunktionsstörungen oder erhebliche Körpergewichtsabweichungen, perioperative Kontrollen zum Ausschluss eines Blutungsrisikos, Blutungen oder Thrombosen unter der Therapie, ein Ausschluss von Gerinnungsstörungen durch im Therapieverlauf aufgetretene Grunderkrankungen sowie die Abklärung eines Thrombophilierisikos.

Bei der Beurteilung der Wirkung von Substanzklassen, deren Dosierung eine Laborkontrolle erfordert, muss sich der Arzt bewusst sein, dass das Antikoagulanzen nicht ausschließlich zur Veränderung der Zielparameter der Überwachung führt. Vitamin-K-Antagonisten erhöhen nicht nur die INR, sie verlängern auch die aPTT, insbesondere durch die Verminderung von Faktor IX. Außerdem sind weitere Vitamin-K-abhängige Faktoren, die nicht mit der Thromboplastinzeit (Quick-Wert) und der aPTT erfasst werden, wie Protein C und S, vermindert. Unter Standardheparin muss dem Therapeuten die Heparinsensitivität des in seinem Labor eingesetzten aPTT-Reagenzes bekannt sein, um Über- oder Unterdosierungen zu vermeiden.

Wenn für die Antikoagulation keine Überwachung mit Gerinnungsparametern erforderlich ist, bedeutet das nur, dass ihre Dosierung nicht von einem Laborwert abhängig ist. Es bedeutet nicht, dass die Gerinnungswerte generell unbeeinflusst bleiben und auch nicht, dass es keine Testverfahren gibt, mit deren Hilfe die Substanz und oder ihre Wirkung zu erfassen sind.

Im Gegensatz zu den Vitamin-K-Antagonisten, die zu veränderten Gerinnungsfaktoren in der Zirkulation führen, werden durch NOAK die aktivierten Faktoren Xa beziehungsweise Ila (Thrombin) gehemmt. Dadurch kommt es in der Phase der Maximalkonzentration des Medikaments (ca. 1 – 4 Stunden nach Einnahme) zu einer Vielzahl von stärkeren Beeinflussungen der Gerinnungsteste. Das betrifft nicht nur die Globalteste der

Gerinnung, sondern auch die Einzelfaktoranalysen. Die Bestimmung von Fibrinogen nach Clauss entspricht einer Modifikation der Thrombinzeit, die unter der Medikation eines direkten Thrombininhibitors gestört ist. Immunologische Konzentrationsmessungen wie die Bestimmung von D-Dimer, von Willebrand-Faktor, aber auch freiem Protein S werden von den NOAK nicht beeinflusst. Chromogene Testmethoden, die zum Beispiel zur Bestimmung der Antithrombin-Aktivität eingesetzt werden, erfolgen entweder über die Hemmung des im Test enthaltenen Faktors Xa oder Ila (Thrombin). Eine Beurteilung ist dadurch unter dem jeweiligen direkten Inhibitor nicht möglich. Auch in einer weiteren Reihe von Spezialtesten spielt die Generierung oder Hemmung von Faktor Xa und Ila (Thrombin) eine große Rolle. Diese Testergebnisse, zu denen auch die koagulometrischen Bestimmungen der Aktivität von Protein C und S gehören, sind unter der Therapie mit NOAK nicht zu bewerten. Generell ist das Ausmaß der Testbeeinflussung stark abhängig vom verwendeten Reagenz.

## Thrombophiliediagnostik unter Antikoagulation

Die Bestimmung von Thrombophilieparametern hat generell weder eine Bedeutung für die Diagnose einer Thrombose noch für die einzuleitende Therapie. Die Bestimmung sollte sich in Indikation und Umfang nach den aktuell geltenden Leitlinien richten. Eine Analyse unter Antikoagulation ist nur in einzelnen Ausnahmefällen indiziert, zum Beispiel bei schwerem Erstereignis oder ausgeprägter zusätzlicher Familienanamnese. Von der Antikoagulation unabhängig sind nur die molekulargenetischen Analysen (wie zum Beispiel Faktor V-Leiden Mutation und der Prothrombinmutation 20210). Hinlänglich bekannt ist, dass unter Vitamin-K-Antagonisten keine diagnostisch verwertbare Bestimmung der Vitamin-K-abhängigen Inhibitoren Protein C und S möglich ist. Weniger bekannt ist dagegen, dass unter niedermolekularen Heparinen die Tests zur Bestimmung der Protein-S-Aktivität, die über die Hemmung von Faktor Xa laufen, zu falsch hohen Ergebnissen führen. Unter NOAK ist der Einfluss auf Gerinnungsteste vielfältig, die Möglichkeit der Bestimmung muss im Einzelfall geprüft werden. Für einen sicheren Ausschluss sollte eine mindestens 3-tägige Pause der Medikation erfolgen. Im Einzelfall kann die Bestimmung unter Beachtung der o.g. Bedingungen unter der Gabe von niedermolekularen Heparinen bei Risikopatienten erfolgen. Tab. 2 gibt eine Übersicht über die unter Antikoagulation beeinflussten Parameter.

## Vitamin-K-Antagonisten

hemmen die Gamma-Carboxylierung der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren. Der Wirkungseintritt ist von der Halbwertszeit der betroffenen Faktoren abhängig (6 – 60 Stunden). Dadurch ist eine Überlappung mit Heparin in der Anfangsphase erforderlich.

Die Applikation erfolgt oral, die Elimination überwiegend hepatisch. Zur Laborkontrolle steht die Thromboplastinzeit (Quick-Wert), in der stabilen Phase der Antikoagulation

angegeben als INR, zur Verfügung. Der Zielbereich ist abhängig von der Indikation (in der Regel 2 – 3). Im Einzelfall ist eine Selbstkontrolle durch die Patienten möglich.

## Unfraktionierte Heparine (Standardheparine)

Standardheparine hemmen die Aktivität von Faktor IIa (Thrombin) und zum geringen Teil von Faktor Xa über die Verstärkung der antikoagulatorischen Wirkung von Antithrombin. Die Applikation therapeutischer Dosen erfolgt i.v., die Elimination über Leber und Niere.

Vor Gabe des Medikamentes müssen die Kontraindikationen geprüft und die Ausgangswerte von Thromboplastinzeit (Quick-Wert), aPTT und Thrombozytenzahl erfasst werden. Die Therapie beginnt mit einem Bolus, gefolgt von einer Dauerinfusion. Nach ca. 6 Stunden erfolgt eine Laborkontrolle der aPTT zur Dosisanpassung. Unbedingt zu beachten ist, dass die Richtwerte der Zielverlängerung (1,5- bis 3-Faches der Norm) nicht für alle aPTT-Reagenzien gleichermaßen gültig sind. Die Kalibration der Methode muss mit unfraktioniertem Heparin erfolgen. Bei nur ungenügender aPTT-Verlängerung trotz hoher Heparindosierungen sollte ein Antithrombinmangel ausgeschlossen werden, wobei ein gewisser Abfall der Antithrombinaktivität unter therapeutischer Dosierung des unfraktionierten Heparins zu beobachten ist. Zu beachten ist außerdem ein Risiko für die Entwicklung einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT) Typ-II unter wiederholter Therapie mit Standardheparin.

## Niedermolekulare Heparine und Fondaparinux®

Niedermolekulare Heparine hemmen die Aktivität von Faktor Xa und zum geringen Teil von Faktor IIa (Thrombin) durch Verstärkung der antikoagulatorischen Wirkung von Antithrombin. Für ihre Dosierung ist keine Laborkontrolle notwendig. Eine Ermittlung der Anti-Xa-Aktivität kann erforderlich werden, wenn Blutungen oder Thrombosen unter der Therapie auftreten, erhebliche Dosis-

Tab. 2: Einfluss direkter oraler Faktor Xa und IIa Inhibitoren auf Parameter zur Erfassung einer Thrombophilie

Parameter	Einfluss
Antithrombin-Aktivität	Ja, in Abhängigkeit vom Test
APC-Resistenz	Ja
Faktor VIII-Aktivität	Ja
Fibrinogen	Ja, in Abhängigkeit vom Test
Protein C Aktivität	Ja
Protein S Aktivität	Ja
Lupus antikoagulan	Ja
Antiphospholipid-Antikörper	Nein
Faktor V-Mutation (Leiden)	Nein
Prothrombinmutation (G20210A)	Nein

rungsfehler bewusst werden, sich eine Niereninsuffizienz (GFR-Kontrolle) einstellt, das Körpergewicht < 50 kg (zum Beispiel Kinder) oder > 100 kg liegt oder eine Schwangerschaft mit therapeutischer Gabe der Antikoagulation beziehungsweise der Verdacht auf eine mangelhafte Compliance besteht. Im Labor muss die Kalibration der Methode mit der entsprechenden Substanz erfolgen. Die Globalteste der Gerinnung sind in der Regel unverändert. Das Risiko zur Entwicklung einer HIT-Typ II ist gering.

Fondaparinux® (synthetisches Pentasaccharid) ist eine Substanz mit einem relativ geringen Molekulargewicht, die Antithrombin-vermittelt ausschließlich Faktor Xa hemmt. Die Wirkung tritt rasch ein, die Bioverfügbarkeit ist hoch. Fondaparinux® wird überwiegend s.c. appliziert und renal eliminiert. Der Verlauf der Plasmaspiegel (Anflutung und Elimination) ist dem der niedermolekularen Heparine sehr vergleichbar.

## Direkte orale Xa-Inhibitoren- (Rivaroxaban®, Apixaban®)

Direkte orale Xa-Inhibitoren hemmen direkt das aktive Zentrum sowohl von freiem als auch von gebundenem Faktor Xa. Die Medikamente werden oral appliziert, die Elimination erfolgt hepatisch und renal.

Für die Dosierung ist keine Überwachung von Laborwerten erforderlich, sie erfolgt in Abhängigkeit von der Indikation und wird bei Einschränkung der Leber- und / oder Nierenfunktion beziehungsweise dem Alter (ab 75 Jahre) angepasst (siehe Herstellerinformationen). Im Spitzenspiegel sind die Globalteste, insbesondere die Thromboplastinzeit (Quick-Wert) in Abhängigkeit vom im Labor verwendeten Reagenz verändert, wobei aus der Stärke der Veränderung (unter der Therapie sind normale bis zu sehr hohen INR-Werten möglich) keinesfalls ein Rückschluss auf die Antikoagulationsintensität gezogen werden kann. Hierzu wäre eine quantitative Laborkontrolle der Medikamente über die Bestimmung der Anti-Xa-Aktivität mit gesonderter Kalibration möglich. Eine nicht nachweisbare Anti-Xa-Aktivität schließt eine klinisch relevante Medikamentenkonzentration in der Blutzirkulation aus. Die Bestimmung spezieller Gerinnungsparameter ist zur Vermeidung von Fehlinterpretationen nur in Abstimmung mit dem Labor möglich.

### **Direkte orale IIa-(Thrombin)-Inhibitoren (Dabigatran®)**

Direkte orale IIa-(Thrombin)-Inhibitoren hemmen direkt das aktive Zent-

rum von freiem als auch von gebundenem Thrombin. Das Medikament wird oral appliziert und renal eliminiert. Für die Dosierung ist kein Monitoring erforderlich, sie erfolgt in Abhängigkeit von der Indikation, dem Alter, dem Körpergewicht und der Nierenfunktion. Im Spitzenspiegel sind die Globalteste, insbesondere die aPTT und die Thrombinzeit in Abhängigkeit von den im Labor verwendeten Reagenzien mehr oder weniger stark verändert. Eine quantitative Laborkontrolle des Medikamentes ist über die Bestimmung einer modifizierten Thrombinzeit, auch verdünnte Thrombinzeit genannt beziehungsweise durch eine Dabigatrankalibrierte Ecarinzeit möglich. Eine normale regulär bestimmte Thrombinzeit schließt eine klinisch relevante Medikamentenkonzentration in der Blutzirkulation aus.

### **Zusammenfassung**

Generell gilt, dass eine Interpretation von Laborwerten unter Antikoagulationen nur möglich ist, wenn ihre Medikation, ihre Dosierung und der Abnahmezeitpunkt in Abhängigkeit von der Applikationszeit bekannt sind. Der Einfluss von Antikoagulationen auf die Labortestsysteme ist unterschiedlich und kann innerhalb des gleichen Testes zwischen den

Reagenzien schwanken. Ausschließlich die Bestimmung der Thromboplastinzeit (Quick-Wert), berechnet als INR, stellt unter Vitamin-K-Antagonisten ein gesichertes Testsystem dar, in dem Reagenzunterschiede ausgeglichen werden. Laborkontrollen unter allen anderen Antikoagulationen erfordern zur Vermeidung von Fehlinterpretationen durch eine unterschiedliche Empfindlichkeit der im Labor eingesetzten Reagenzien und Testsysteme eine enge Zusammenarbeit zwischen Klinik und Labor. Dies gilt in besonderem Maße unter NOAK.

Literatur bei den Verfassern

Anschrift des Qualitätszirkels:  
Dr. med. Ute Scholz  
Leitung des Qualitätszirkels Hämostaseologie  
Zentrum für Blutgerinnungsstörungen  
MVZ Labor Dr. Reising-Ackermann  
und Kollegen  
Strümpellstraße 40, 04289 Leipzig  
Tel.: 0341 6565127